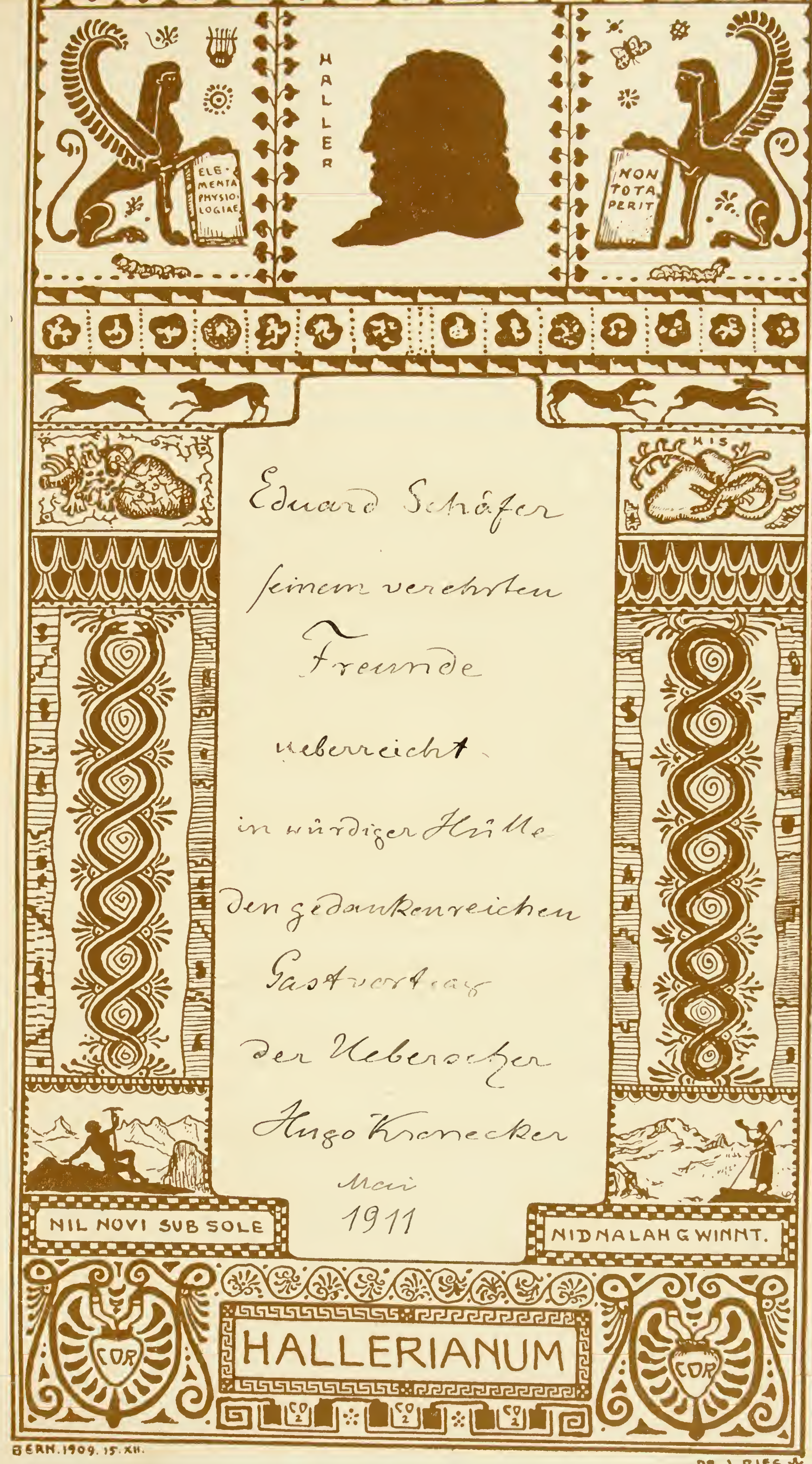
EDWARD A. SCHÄFER

L L.D., D. Sc., M. D., F. R. S.

DIE FUNKTIONEN
DES
GEHIRNANHANGES

BERN
23. MAI 1911




HALLER
ELEMENTA PHYSIOLOGIAE
NON TOTA PERIT
HIS
Eduard Schäfer
seinem verehrten
Freunde
ueberreicht
in würdiger Hülle
den gedankenreichen
Gastvortrag
der Uebersetzer
Hugo Kronecker
Mai
1911
NIL NOVI SUB SOLE
NIDNALAH G WINNT.
HALLERIANUM
COR
COR
CO_2
CO_2
CO_2
BERN. 1909. 15. XII.
DR. J. RIES.

BERNER UNIVERSITÄTSSCHRIFTEN
HERAUSGEGEBEN VOM REKTORAT DER HOCHSCHULE ZU BERN
HEFT 3

DIE FUNKTIONEN DES GEHIRNANHANGES

(HYPOPHYSIS CEREBRI)

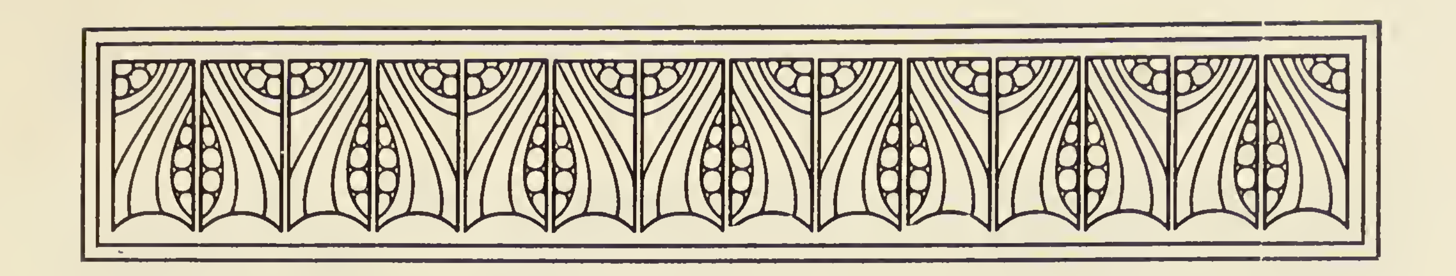
GASTVORTRAG
GEHALTEN AM 23. MAI 1910 IN DER AULA DER HOCHSCHULE ZU BERN
VON

EDWARD A. SCHÄFER F. R. S.
PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN EDINBURG
EHRENDOKTOR DER UNIVERSITÄT BERN



BERN
AKADEMISCHE BUCHHANDLUNG VON MAX DRECHSEL
1911

BUCHDRUCKEREI E. BOLLMANN, LAUPEN-BERN.



DIE FUNKTIONEN DES GEHIRNANHANGES

(HYPOPHYSIS CEREBRI).[1]

Im Jahre 1885 machte P. MARIE die Beobachtung, dass bei Kranken, welche an Akromegalie litten, Tumoren im Gehirnanhange gefunden werden. Diese Mitteilung lenkte die Aufmerksamkeit der Pathologen in höherem Grade auf dieses kleine Organ als auf irgend ein anderes der Gebilde, welche unter dem Namen „Drüsen ohne Ausführungsgänge" zusammengefasst wurden. Seit MARIE's Beschreibung dieser Krankheit sind sehr viele solcher Fälle mitgeteilt und ist der erwähnte Zusammenhang festgestellt worden.

Das am meisten auffallende Symptom der Akromegalie ist vermehrtes Wachstum gewisser Teile des Skelettes, besonders des Unterkiefers und der Enden der Gliedmassen, verbunden mit Hypertrophie des Bindegewebes. Gewöhnlich fallen an den erkrankten Menschen zuerst die vergrösserten Hände und Füsse auf. Die Patienten bemerken, dass ihnen ihre Handschuhe und Stiefel zu eng geworden sind. In späteren Stadien werden die Kranken buckelig. Kopfschmerz tritt zuerst in den Vordergrund; Polyurie macht sich oft geltend; das Sehvermögen ist häufig geschädigt.

Die Akromegalie befällt gewöhnlich Erwachsene, meist in den mittleren Jahren; jedoch kann die Krankheit auch in der Jugend beginnen. Bei jungen noch nicht ausgewachsenen Menschen gesellt sich zu manchen der oben erwähnten Symptome ein vermehrtes Längenwachstum der Knochen

---

[1]) *Der wesentliche Inhalt dieses Vortrags bildete den Gegenstand meiner vor der Royal Society 1909 gehaltenen Croonian Lecture.*

der Arme und Beine und des Rumpfes, sodass der so erkrankte Patient eine Riesen-Statur erreicht. Auch in diesen Fällen hat man Tumoren des Gehirnanhanges und damit verbundene Schwellung der Sella turcica nachweisen können. Es ist also wahrscheinlich, dass die Veränderungen des Skeletts bei Akromegalie und der Riesenwuchs die gleiche Ursache haben, die vielleicht zu verschiedenen Zeiten des Wachstums verschieden wirkt. Die Ursache bestünde in gestörter Funktion des Gehirnanhanges[1]). Aus den genannten Erscheinungen war zu schliessen, dass die Funktionen dieses Organes oder eines Teiles desselben in Beziehung stehen zu Wachstum und Ernährung der Skelettgewebe.

Es ist aber zu entscheiden, ob das vermehrte und abnorme Wachstum welches damit verbunden ist, durch verminderte oder vermehrte Drüsenfunktion entsteht. MARIE meinte, die Tätigkeit der Drüse sei vermindert. Er, gleich anderen nach ihm, hatte die Geschwulst als eine krebsartige oder sarkomatöse Bildung beschrieben,die oft eine völlige Zerstörung des Organs herbeigeführt hatte, wie die Untersuchung nach dem Tode ergab. Diejenigen, welche solche Ansichten aufrecht erhielten, sahen die Drüse in gewissem Sinne als Regulator des Skelettwuchses an (vermutlich durch innere Sekretion oder Hormone); in Abwesenheit solcher Regulierung sollte das Wachstum ein abnormes geworden sein.

Entgegengesetzt waren die Anschauungen von TAMBURINI (1894) und WOODS-HUTCHINSON (1894) wonach die Symptome der Akromegalie und des Riesenwachstums einem hypertrophischen Zustande des Gehirnanhanges zuzuschreiben wären; oder, gemäss der sehr wahrscheinlichen Hypothese von WOODS-HUTCHINSON, der Hypertrophie des vorderen Lappens allein, der zu grosse Mengen des Hormons erzeugen und hierdurch den Knochenwuchs anregen sollte.

Das gewichtigste Argument zu Gunsten dieser Anschau-

[1]) WOODS-HUTCHINSON (1898 und 1900). Nach diesen Autoren wäre CUNNINGHAM (1891) der erste, welcher auf den Zusammenhang zwischen Akromegalie und Riesenwuchs aufmerksam gemacht hat.

ung wird von der Tatsache abgeleitet, dass die Gehirnanhangtumoren, die man mit akromegalischem Zustande vergesellschaftet fand, in vielen Fällen als einfaches drüsiges Ueberwachstum des vorderen Lappens angesehen wurde, zumal da, wo die Geschwulst nicht ungewöhnlich gross war. In einigen Fällen von Akromegalie fand man den Gehirnanhang nicht deutlich vergrössert und bemerkte dabei die Drüsenzellen ungewöhnlich angefüllt mit Körnchen. Solcher Zustand galt allgemein als Merkmal sekretorischer Zelltätigkeit.

Andererseits stiess diese Anschauung auf Schwierigkeiten in den häufigen Fällen in denen die Drüsensubstanz des Organs nach dem Tode völlig zerstört und durch Zellen von bösartigem Wachstumcharakter ersetzt war. Solche Befunde sprachen für die Meinung von MARIE, dass die Symptome veranlasst seien durch Unterdrückung innerer Sekretion. Hiergegen ist aber wieder geltend zu machen, dass in solchen Fällen, die bei Geschwülsten drüsiger Organe nicht selten sind, die Annahme möglich ist, dass die Geschwülste anfänglich nicht bösartige waren, sondern einfache Wucherungen, dass der bösartige Charakter sich erst später entwickelte und dann erst die Drüsenzellen zu zerstören begann.

Der chronische Charakter der Affektion spricht im Allgemeinen für diese Annahme. Denn es scheint experimentell festgestellt, dass ein Tier nicht länger als höchstens einige Tage leben kann, nachdem ihm die Drüse vollkommen herausgenommen oder zerstört worden ist. Wenn wir annehmen, wozu wir freilich nicht voll berechtigt sind, dass krankhafte Zerstörung ähnlichen Erfolg hat wie operative, so sollten wir erwarten, dass, solange als die Geschwulst drüsig und gutartig ist, die charakteristischen Symptome der Krankheit sich allmählich entwickeln würden, sofern Akromegalie auf vermehrter Entwickelung und Funktion der Drüse beruht. Wenn die Symptome der Akromegalie durch Übersekretion der Drüse verursacht sind, darf man keine Besserung erwarten dadurch, dass man Gehirnanhang füttert. CAMPBELL GEDDES (1908) erwähnt einen Fall, in welchem der Patient Gehirnanhang und Eierstock-Extrakt erhielt, worauf sich sein

Zustand sehr rasch verschlimmerte. Man fand den Gehirnanhang dreissig Mal schwerer als normal und zwar lediglich durch Hypertrophie des vorderen Lappens. Dabei war keine Polyurie aufgetreten. Uebrigens ist ein solcher Befund mit oder ohne Glykosurie sowohl bei Akromegalie als bei Riesenwuchs oft gefunden worden. Dieser Zustand ist am besten durch die Annahme zu erklären, dass der hintere Lappen, oder wenigstens der intermediäre Teil, an der Überfunktion des vorderen Lappens beteiligt ist. Wir werden dies bald näher beweisen können. Aber bevor wir diese Zustände weiter betrachten, müssen wir Entwickelung, Bau und Funktion des Organes besprechen.

ENTWICKELUNG.

Es ist bekannt, dass das Gebilde einen doppelten Vorbau hat. Ein Hohlkörper erstreckt sich von dem buccalen Ektoderm gegen die Basis des Gehirns und trifft dort mit einem Hohlkörper des neuralen Ektoderms zusammen. So ist die Lage des künftigen Infundibulum bezeichnet. Diese zwei Hohlkörper wachsen zusammen und bilden den Gehirnanhangkörper, indem das buccale Ektoderm, das seinen Zusammenhang mit dem Nahrungsschlauche verliert, den Vorderlappen und den Zwischenteil bildet, d. h. den weitaus grössten Teil des Organs, während das neurale Ektoderm im hinteren oder nervösen Lappen sich entwickelte. Dieser bewahrt bei einigen Tieren seine Hohlverbindung durch das Infundibulum mit dem dritten Hirnventrikel, obwohl beim Menschen und andern Primaten die Verbindungen durchweg fest sind.

BAU DES GEHIRNANHANGES.

Die Struktur der Teile, die schon beim Embryo so verschiedenartig erscheint, ist beim Erwachsenen gänzlich abweichend. Während die nervöse oder hintere Partie, welche lediglich aus Neuroglia-Elementen mit sehr wenigen Blutgefässen besteht, keinerlei Gewebe zeigt, von dem man annehmen kann, dass es nervöse oder drüsige Funktionen

besitze, so besteht der vordere Teil aus einem hochdifferenzierten epithelartigen Gewebe, das sehr reichlich mit weiten und dünnwandigen Blut-Kapillaren versehen ist. Manche von diesen Zellen sind mit Körnchen angefüllt, wie solche für Drüsenstrukturen charakteristisch sind. Der vordere Teil hat völlig das Aussehen eines Organes, welches bestimmt ist, ein Sekret zu formen, das aus den Bildungszellen direkt in die Blutgefässe übergeht. Danach würde man dieses Organ ohne Bedenken unter die Drüsen mit innerer Sekretion klassifizieren.

Der vordere Drüsenteil ist beim Menschen und bei den meisten Tieren vom hinteren Lappen teilweise durch eine spaltförmige Höhlung getrennt. (Fig. 1.) Diese ist der Über-



Fig. 1. MEDIANSCHNITT DER HYPOPHYSE EINER KATZE (P. T. HERRING).
Oben sieht man das Gehirn mit dem Infundibulum, aus welchem eine Fortsetzung in die PARS NERVOSA dringt, die sich auf der rechten Seite der Photographie befindet. Links die dunklere PARS ANTERIOR. Zwischen diesen beiden sieht man den intraglandulären Spalt, der unten zerissen ist. Die PARS INTERMEDIA liegt gerade hinter diesem Spalte.

rest des ursprünglichen Hohlraums der Ausbuchtung vom buccalen Ektoderm. Das epitheliale Gewebe, unmittelbar

an diese Kluft anstossend, und speziell die Grenzschicht der Nervenabteilung, weicht in seinem Charakter von demjenigen des vorderen Teiles ab. Die Zellen sind weniger deutlich granuliert; sie sind inselartig angeordnet, getrennt vom Zwischengewebe, das von dem Nerventeile ausgeht; und manche der Inseln sind hohl und bilden kleine Bläschen, die von kolloider Masse ausgefüllt sind (Fig. 2). Das interepitheliale



Fig. 2. SCHNITT DURCH DIE PARS INTERMEDIA DER HYPOPHYSE EINER KATZE (P. T. HERRING).

a: Teil des dritten Ventrikels; b: pars nervosa; c: pars intermedia; d: pars anterior. In dieser Gegend gibt es keine Höhlung zwischen pars anterior und pars posterior.

Zwischengewebe ist viel weniger vaskularisiert als dasjenige des vorderen Teiles. Aber dieses Gewebe zeigt gleichfalls Kolloid, welches sich in den Zwischenräumen der *pars nervosa* ausbreitet; und dasselbe Material kann man sich ergiessen sehen in den Teil des Infundibulum, der sich in die *pars nervosa* drängt. Bei einigen Tieren, z. B. der Katze, breitet sich das Infundibulum als ein Hohlkanal aus, soweit wie die intermediäre Abteilung reicht, und dieser Kanal empfängt

in seiner ganzen Länge kolloides Sekret von der Drüse. (Fig. 3.) Die intermediäre Abteilung unterscheidet sich also



Fig. 3. SCHNITT DURCH DIE PARS POSTERIOR DER HYPOPHYSE EINER KATZE. (P. T. HERRING).
a: Ependymzellen; b: Fortsetzung vom Infundibulum des dritten Ventrikels, Kolloid enthaltend; c: Ependymfasern der pars nervosa; d, e: Kolloidtropfen in der pars nervosa. Ein grosser Tropfen dringt eben durch die Ependymschicht ins Infundibulum ein.

von der vorderen nicht allein in ihrer Zellstruktur, sondern auch in ihrer Funktion, d. h. Sekretion (die ohne Zweifel ihren Ausdruck findet in dem kolloiden Materiale). Aller Wahrscheinlichkeit nach wird das Sekret nicht direkt in das Blut aufgenommen, sondern passiert durch das Infundibulum in den dritten Ventrikel des Gehirns.

Wir verdanken HERRING (1908) die Entdeckung dieses Unterschiedes, der als eine Tatsache von grosser Wichtigkeit für die Physiologie des Gehirnanhanges zu betrachten ist. HERRING fand ferner, dass die Masse solchen Kolloids, welches in das Infundibulum entladen wird, bei solchen Tieren beträchtlich steigt, denen die Schilddrüse entfernt worden war.

Man hat schon früher nach Thyroidektomie vermehrte Masse von Kolloid in dem Gehirnanhange bemerkt; aber die damaligen Beobachter verlegten die Ansammlung des Kolloids in den vorderen Lappen und nahmen an, dass es von dort in die Blutgefässe übergehe. Dagegen zeigte HERRING, dass das Kolloid der Zellen ein Produkt des intermediären Teiles sei und von dort in das Infundibulum und den dritten Ventrikel des Gehirnes trete.

GESCHICHTE DER LEHRE VON DEN FUNKTIONEN DES GEHIRNANHANGES.

OLIVER und ich selbst begannen (1895) die ersten Untersuchungen von rein physiologischem Charakter, um zu bestimmen, ob der Gehirnanhang irgendeine ausgesprochene Funktion besitzt. Wir fanden, dass wässerige oder salzige Extrakte derselben (die auch gekocht ihre Wirksamkeit behalten), in den Blutlauf injiziert, den Blutdruck steigern, wie wir dies in ähnlicher Weise vom Nebennierenextrakt gefunden hatten.

Wir bemerkten ferner, dass die peripheren Arterien kontrahiert werden und dass hierdurch der Blutdruck gesteigert wird. Auch hierin ähnelt Hypophysenextrakt dem aktiven Prinzipe der Nebennieren; wirkt aber viel länger. Wir fanden in diesen Experimenten keine deutlich erregende Wirkung auf die Pulsfrequenz, während diese charakteristisch für das Nebennierenextrakt ist, nachdem die *Vagi* durchschnitten oder paralysiert worden; wenn diese unversehrt geblieben, beobachtet man Herzhemmung. Wir hatten die Wirkung der verschiedenen Drüsenteile nicht differenziert, sondern nur Extrakte der ganzen Hypophyse verwendet.

HOWELL fand (1898) Blutdrucksteigerung nur vermittelst des Extraktes aus dem nervösen Teile der Drüse, und sah diese Blutdrucksteigerung immer begleitet von Pulsverlangsamung. Ferner beobachtete er, dass wenn binnen einer halben oder ganzen Stunde nach der ersten Injektion eine zweite Dosis intravenös injiziert wurde, die Wirkung sich *nicht* wiederholte, also eine gewisse Immunität entstand, die nur allmählich verschwand.

SWALE VINCENT und ich wiederholten (1899) HOWELL's Beobachtungen. Wir konnten fast alle Einzelheiten bestätigen, fanden nur, dass die Hemmungswirkung nicht konstant ist und dass, wenn sie auftritt, man sie nicht beseitigen kann dadurch, dass man die *Vagi* durchschneidet oder durch Atropin lähmt, wie es mit Suprarenal-Extrakten geschieht. Die Herzhemmung ist demzufolge peripheren Ursprungs und ganz verschieden von der Inhibition, die oft die Adreninwirkung begleitet, welche durch Wirkung auf den Herzhemmungsmechanismus im verlängerten Mark zustande kommt. Wir fanden ferner, dass eine zweite oder dritte Dosis des Extraktes vom hinteren Lappen im Allgemeinen den Blutdruck nicht nur nicht steigert, sondern regelmässig senkt; eine Wirkung die aber nur kurze Zeit bleibt. Diese Blutdruckminderung wird verursacht durch eine Substanz, welche die Blutgefässe erweitert. Diese Substanz ist löslich in Alkohol, worin die tonisierende Substanz unlöslich ist. Sie ist nicht identisch mit Cholin, das ähnliche Wirkung hat, und könnte wohl vom Nervengewebe des hinteren Lappens stammen. Diese Befunde sind nunmehr von mehreren Forschern bestätigt worden, und es wurde neuerdings gezeigt, dass sie auch gelten für den Gehirnanhang des Menschen. (HALLIBURTON, CANDLER und SIKES 1909).

Aber mit der Wirkung auf den Zirkulationsapparat sind die Effekte unserer Hypophysen-Extrakte nicht erschöpft. Denn im Verlaufe gewisser Experimente, die MAGNUS im Sommer 1901 mit mir ausführte, beobachteten wir gelegentlich als einen Erfolg intravenöser Injektion, dass aus den Ureteren der Harn in deutlich vermehrter Menge ausfloss. In Gemeinschaft mit HERRING (1906) fand ich, dass das wässrige Extrakt des hinteren Lappens (nebst dem Zwischenteile, nach Abtrennung des vorderen Lappens) spezifisch wirkt: sowohl auf die Gefässe als auch auf die Drüsenzellen der Niere. (Fig. 4.) Während dies Extrakt die meisten Arterien des Körpers verengt, wirkt es erweiternd auf die Nierengefässe. Obwohl diese Erweiterung sehr ausgesprochen und dauernd ist, geht ihr oft eine kurze Periode der Zusammenziehung voran.

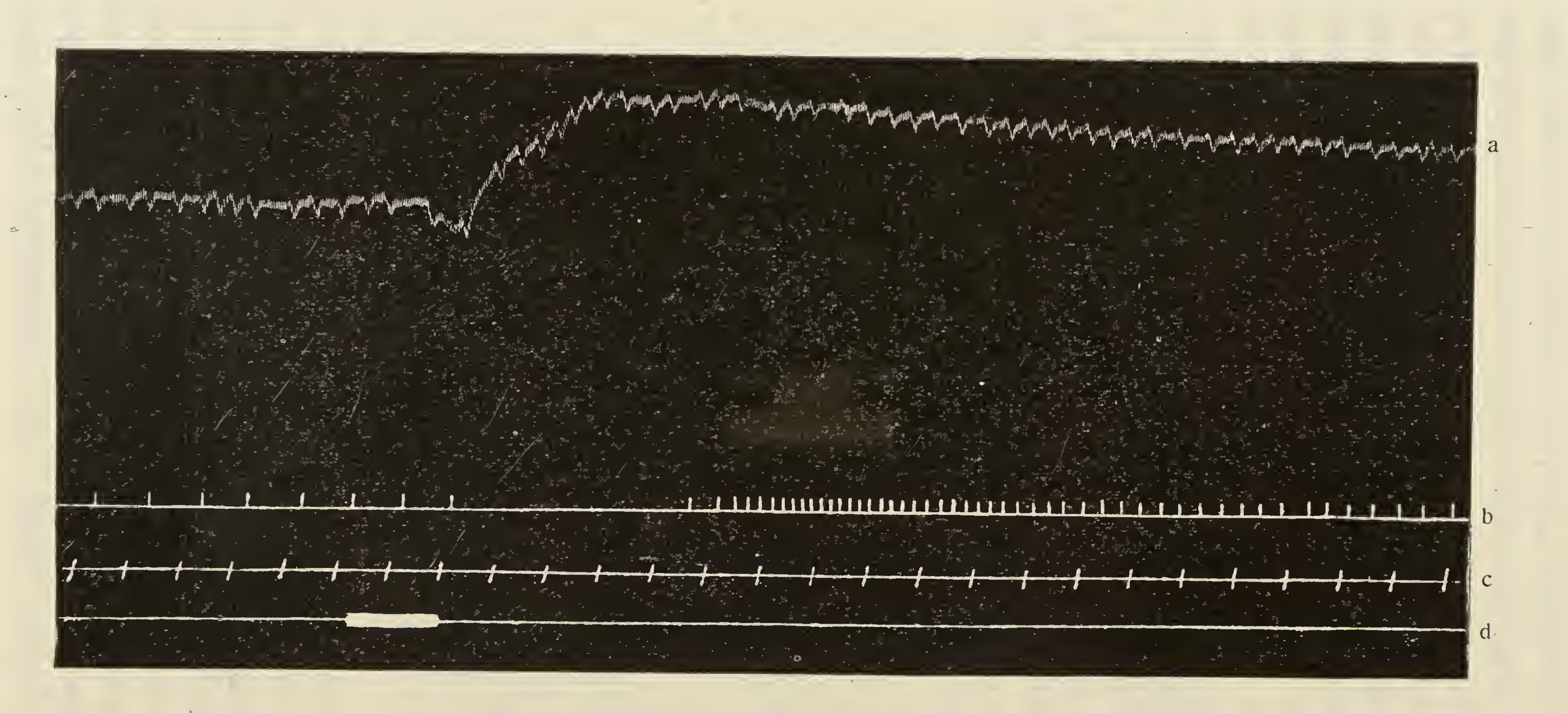


Fig. 4. Katze; chloroformiert. Kurven des Blutdruckes (a), Marken der Urintropfen (b) und der 10sec Zeitintervalle (c). Während des Signal-Streifens auf der untersten Linie (d) Einspritzung von 2 cc eines 1 %igen Extrakts von Hypophysis-Hinterlappen in die Jugularvene. Resultat: Erhöhter Blutdruck, und reichlicherer Urinfluss (nach einer Pause von über einer halben Minute Dauer).

Die vermehrte Urinabsonderung wird zwar unzweifelhaft begünstigt durch die Erweiterung der Nierengefässe, die coincidiert mit allgemein gesteigertem Blutdruck, ist aber nicht

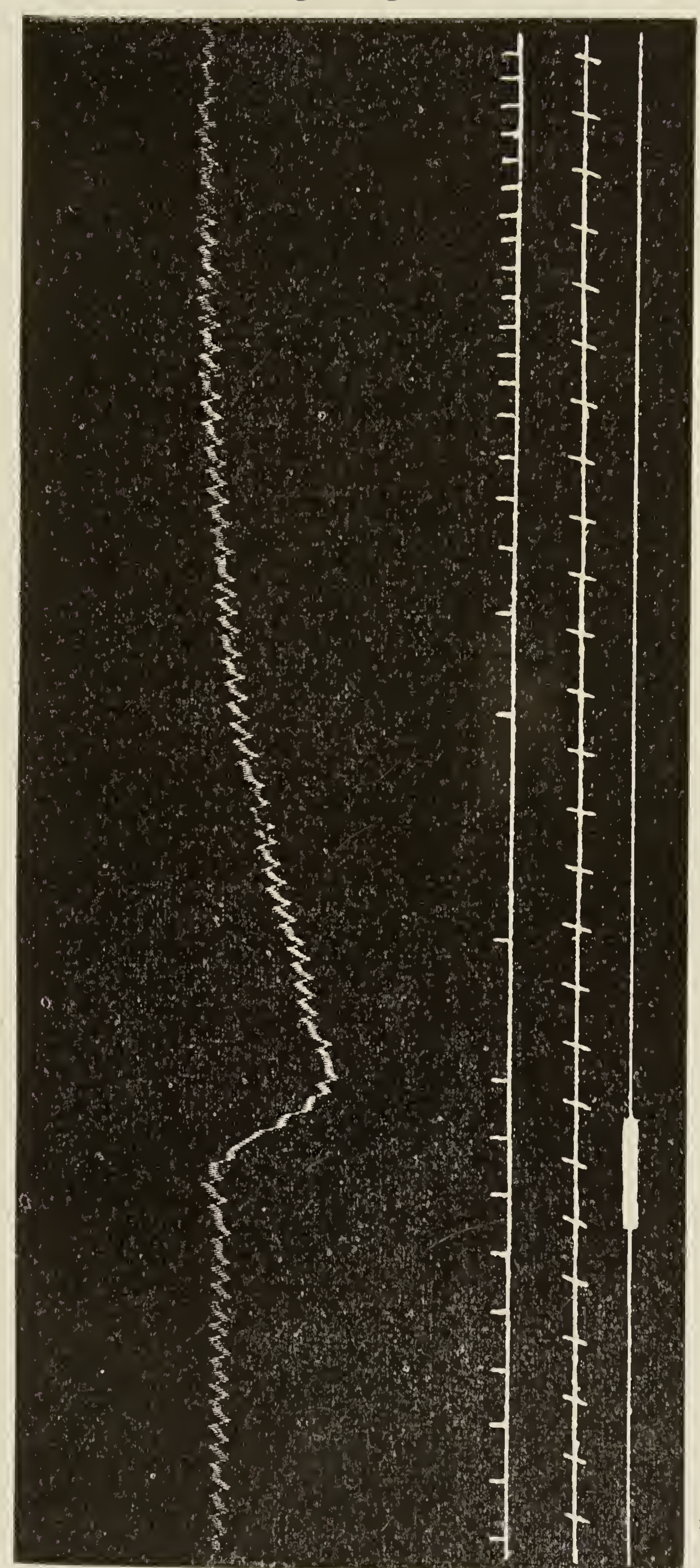


Fig. 5. Fortsetzung des Versuches von Fig. 4. Während der Signalmarkierung wurden wiederum 2cc derselben Lösung in die Vene eingespritzt. Resultat: Sinken des Blutdruckes und vermehrter Urinfluss (ebenfalls nach vorheriger Pausierung).

allein verursacht durch Gefässveränderungen. Polyurie kann ohne Blutdrucksteigerung auftreten, z. B. wenn das Extrakt vom Gehirnanhang in kurzen Intervallen in die Venen gebracht wird. In solchen Fällen kann sogar zeitweilige Druckverminderung beobachtet werden. Auch die Niere braucht dabei nicht vergrössert zu sein. Dessenungeachtet kann der diuretische Effekt bleiben, (Fig. 5) was nur durch die Annahme erklärt werden kann, dass im Extrakte eine Substanz vorhanden ist, welche *direkt reizend auf die sekretorischen Zellen der Niere wirkt.* Ueberdies habe ich gelegentlich bemerkt, dass der entgegengesetzte Effekt eintreten kann, und zwar auch mit der ersten Gabe. Die normalen Wirkungen: Blutdrucksteigerung und Nierenvergrösserung können zustande kommen ohne vermehrte Urinsekretion (Fig. 6).

Es ist bemerkenswert, dass in einer grossen Zahl von Experimenten zeitweilig der Harnfluss vermindert oder unterbrochen war, auch während der Blutdruck beträchtlich stieg und das Nierenvolumnen merklich wuchs: Bedingungen, die nach mechanischer Filtrationstheorie der Urinsekretion unfehlbar die Diurese erzeugen sollten. Dabei bemerkt man in der Tat oft zunächst Hemmung der Sekretion (meist gefolgt von charakteristischer Sekretionstätigkeit) selbst wenn die Blutlaufbedingungen einer freien Sekretion durchaus günstig sind.[1])

Dies Extrakt ist also Ursache von zwei unter sich antagonistischen Wirkungen auf die Niere. Die plausibelste Erklärung hiefür kann durch die Annahme gegeben werden, dass die Drüse nicht nur eine Substanz enthält, welche die Nierenzellen zur Tätigkeit anspornt, sondern auch eine andere Substanz, welche die Zelltätigkeit hindert, und zwar in solchem Grade dass die Niere auch wohl aufhören kann zu sezernieren, obwohl alle Blutlaufbedingungen für die Sekretion möglichst günstig sind. Dessenungeachtet erweist sich gewöhn-

---

[1]) Hiefür finden sich einige Kurvenbelege in der Abhandlung von HERRING und mir in den Phil. Trans. für 1906. Diese Abhandlung bespricht ausschliesslich die Wirkung von Gehirnanhangextrakt auf Nieren und Harnfluss.

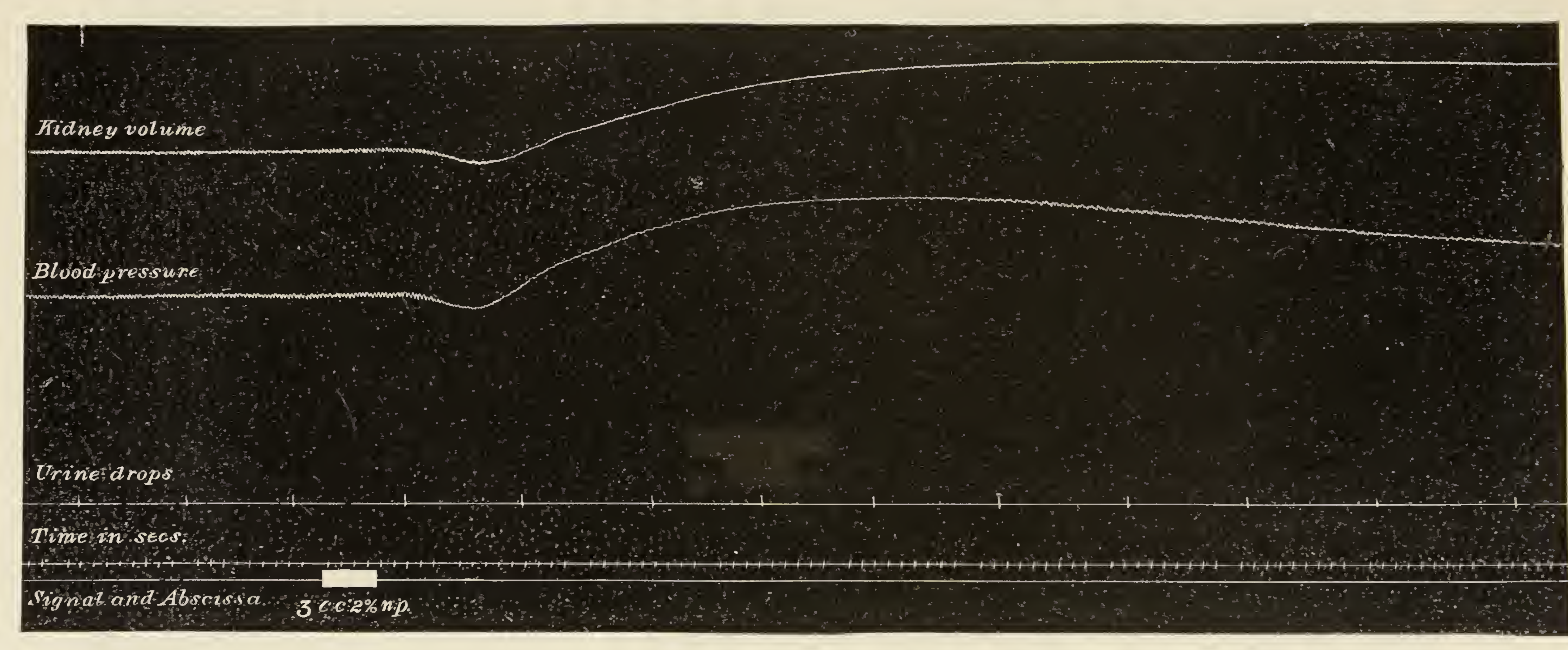


Fig. 6. Katze. Chloroform-Alkohol. Curven von Nierenvolumen, von Blutdruck, von Urinfluss. Zur Zeit, entsprechend dem Signale, wurde eine kleine Menge von Extrakt des hinteren Hypophysenlappens intravenös eingegeben.

lich die sekretorische Substanz schliesslich vorwiegend, oder es mag sein, dass die Nierenzellen ihrem Einflusse mehr zugänglich sind. Diese zwei Substanzen sind nicht die gleichen, welche auf die Blutgefässe der Niere wirken, obwohl sie ebenfalls in entgegengesetzter Weise Einfluss ausüben. Denn die auffallendste Wirkung auf das Nierenvolumen ist die vergrössernde. Dieser geht jedoch in vielen Fällen eine Verkleinerung voraus, welche aber nicht schuld ist an der zeitweiligen Minderung oder Verhaltung des Harnflusses, wie man solche häufig als ersten Effekt intravenöser Injektionen von Gehirnanhangsextrakt findet. Die Verminderung oder Verhaltung kann lange dauern, nachdem das Nierenvolumen normal geworden; und selbst während es beträchtlich vergrössert ist. Wir schliessen also, dass die Drüse Substanzen produziert, welche bestimmt sind die Sekretionsfähigkeit der Nieren zu regulieren.[1])

Schliesslich hat PAULESCO (1907) eine für die Physiologie des Gehirnanhanges wichtige Tatsache experimentell, in zufriedenstellender Weise nachgewiesen: nämlich, dass dieses Organ, so klein es ist (beim Menschen wiegt es etwa $^1/_2$ Gramm), zum Leben unentbehrlich ist. Tiere, denen es entfernt worden, starben ausnahmslos, gewöhnlich innerhalb 48 Stunden, zuweilen schon nach 24 Stunden. Bei einigen konnte das tödliche Ende auf längstens 3 bis 4 Tage hinausgeschoben werden.

Frühere Beobachtungen hatten widersprechende Resultate. Einige (FRIEDEMANN und MAAS 1900, MONACO und VAN RYNBERG 1901) meinten, dass die Entfernung oder Zerstörung der Drüse keinen merklichen Effekt habe; andere

[1]) Diese Beobachtungen von HERRING und mir, betreffend die Wirkung des Gehirnanhangsextraktes auf die Nierengefässe und die sekretorische Funktion der Nieren, sind von L. PAL (1909) bestätigt worden, der dabei feststellte, dass nur die peripheren Nierenarterien erweitert werden, während die Stämme sich an der allgemeinen Gefässverengerung beteiligen. PAL fand auch, dass die Coronargefässe an der allgemeinen Blutgefässverengerung durch Gehirnanhangsextrakt beteiligt sind. In dieser Hinsicht unterscheidet sich also die Wirkung von derjenigen des Nebennierenextraktes.

behaupteten, dass der tödliche Ausgang nach Entfernung der Drüse um mehrere Tage oder Wochen hinausgeschoben werden könne (MARINESCO 1892, VASSALE und SACCHI 1892, NARBUTT 1903). Aber die Methoden vor PAULESCO's Untersuchungen waren nicht geeignet, in Beziehung auf die vollkommene Entfernung der Drüse Vertrauen einzuflössen, weil die früheren Operateure entweder durch die Basis des Schädels oder durch den Scheitel zum Gehirnanhang vorzudringen suchten. Beide Operationsmethoden sind sehr schwierig, mit Gefahren von Blutungen und Verletzung benachbarter Gehirnteile verbunden. Überdies kann man die Drüse bei diesen Methoden nicht deutlich zu Gesicht bekommen. Der Operateur arbeitet zumeist im Dunkeln. PAULESCO gelangte zur Drüse von der Seite durch das Schläfenbein, welches von beiden Seiten offen entfernt wird. Hierauf wird die *dura mater* incidiert. Durch diese wird auf einer Seite ein Spatel eingeführt, und diese Seite des Gehirns vorsichtig aufgehoben, bis man den rötlich gelben Gehirnanhang im Türkensattel liegen sieht. Die Drüse kann beim Hunde mit einer kleinen Cuvette leicht ausgeschabt werden, worauf man das Gehirn in seine normale Lage zurückfallen lässt und die Wunde schliesst. Sobald die Tiere sich von der Anästhesie erholt haben, bemerkt man in der Regel anfangs keine bedenklichen Symptome. Sie nehmen ihr Futter wie gewöhnlich; aber im Verlaufe des zweiten Tages zeigen sie Mattigkeit; sie sterben ohne merkliche Todesursache innerhalb 48 Stunden. PAULESCO führte zahlreiche Experimente an mannigfachen Tieren aus verschiedenen Klassen der Wirbeltiere, mit stets ähnlichem Erfolge aus. Kontrollexperimente, in denen die gesamte Operation ausgeführt wurde, aber ohne Entfernung des Gehirnanhanges, blieben erfolglos. Der Tod konnte also nur verschuldet sein durch Entfernung der Drüse.

Ähnliche Experimente sind in dem Hunter-Laboratorium der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore durch HARVEY CUSHI NGausgeführt worden. CUSHING hat mehr als 100 Fälle von totaler oder partieller Hypophysektomie mitgeteilt. Er verwendete hauptsächlich PAULESCO's Methode mit

ein oder zwei technischen Vervollkommnungen und bestätigte durchaus PAULESCO's Resultate. Auch LIVON (1909) hat solche Experimente mit gleichem Erfolge ausgeführt[1]). Diese Experimente zeigen die ernste Gefahr der Totalexstirpation von Tumoren des Gehirnanhanges. Es erscheint unerlässlich, dass ein Teil der Drüse zur Erhaltung von deren Funktion zurückgelassen werde. Man erinnert sich an die gleichen Verhältnisse der Thyroidtumoren, welche KOCHER in so glänzender Weise für uns aufklärte. Aber im Gegensatz zum Thyroid vermochte man bisher weder durch Überpflanzen von Gehirnanhang, noch durch Fütterung von dessen Substanz das ausgeschaltete Organ zu ersetzen, wie dies nach vollständiger Schilddrüsenentfernung möglich ist.

Man weiss auch noch nicht, welcher Teil des Gehirnanhanges zum Leben erforderlich ist. CUSHING meinte, es sei die *pars anterior;* aber meiner Meinung nach ist es unmöglich, einen Teil allein zu entfernen. Alle Teile sind in der Tat eng miteinander verwachsen. Die nervöse und die intermediäre Abteilung stehen in direktem Zusammenhange, und alle beide sind eingeschlossen von dem Vorderteile.

PAULESCO gibt an, dass die blosse Trennung des nervösen Teiles vom Infundibulum einige Male den gleichen Effekt hatte wie die Entfernung der ganzen Drüse. Mit Rücksicht auf die Entdeckung von HERRING, dass die Sekretion des intermediären Teiles durch den nervösen Teil in das Infundibulum erfolgt, ist PAULESCO's Bericht von grossem Interesse; derselbe muss aber noch bestätigt werden. MASAY (1908) hat sich bemüht, Insuffizienz des Gehirnanhanges zu erzeugen, d. h. Verminderung oder Interferenz mit den Funktionen der Drüse, vermittelst eines Antiserum oder Cyto-

---

[1]) FISCHER (1906) und GEMELLI (1908) haben neuerdings geleugnet, dass Zerstörung der Hypophyse tödlichen Ausgang nehmen müsse. Ich bin jedoch nach meinen eigenen Experimenten überzeugt, dass bei Misserfolgen die Zerstörung des Drüse nicht vollständig gewesen sei. Meine eigenen Experimente bestätigen die Resultate von PAULESCO und CUSHING, aber, da sie nicht so zahlreich sind, halte ich es nicht für notwendig über dieselben hier besonders zu referieren.

toxins, welches er darstellte, indem er in Intervallen von 2 Tagen Meerschweinchen in ihr Peritoneum eine Emulsion des Gehirnanhanges von Hunden injizierte. Nach 5 Injektionen sammelte er das Blut des Meerschweinchens, zentrifugierte es und injizierte das Serum (etwa 10 cc) unter die Haut eines Hundes. Nach 2 oder 3 solchen Injektionen sah MASAY bei den Hunden Muskelschwund und Schwäche, besonders in den hinteren Schenkeln, zugleich histologische Veränderungen des Gehirnanhanges. Diese Symptome stellen nach MASAY eine wahre *cachexia hypophysipriva* dar. Solche Experimente erfordern vielfache und sorgfältige Kontrolle, bevor man annehmen darf, dass die Erscheinungen durch Veränderungen des Gehirnanhanges hervorgerufen werden.

Auch andere Ansichten als die hier vorgetragenen sind in Bezug auf die Funktionen des Gehirnanhanges aufgestellt worden. v. CYON war einer der ersten, welche die Wirkungen intravenöser Injektionen von Gehirnanhangsextrakt studiert haben. Er meint, dass die Drüse verschiedene aktive Substanzen sezerniere, von denen die eine auf die regulatorischen Herznerven wirkt (speziell den Vagus), indem sie die Kraft des Pulses mehrt, die Schlagfolge verlangsamt, zugleich den Blutdruck steigert: eine Wirkung, die einigermassen ähnlich sei derjenigen von Muskarin. v. CYON behauptet auch, dass direkte Reizung der Drüse am Orte entweder elektrisch oder mechanisch ähnliche Effekte erzeuge wie intravenöse Injektionen. PIRRONE (1903) und LIVON (1908) halten dafür, dass solche Effekte nicht durch Hypophysenreizung hervorgerufen werden, sondern durch Ausbreitung der Reize auf benachbarte Teile des Gehirns. v. CYON dagegen meint, dass nach Ausschaltung des Gehirnanhanges solche Reizeffekte nicht zu Stande kommen; auch soll bei Tieren ohne Hypophyse Kompression der Aorta keine Blutdrucksteigerung in den Carotiden hervorrufen. MASAY (1908) hat diese Experimente wiederholt und ähnliche Resultate wie v. CYON erhalten, war aber geneigt, dieselben dem Operationsschock zuzuschreiben, obwohl er auch diese Erklärung nicht für einwandfrei hielt. v. CYON meint, dass der Gehirnanhang in

enger Beziehung zur Schilddrüse stehe und in Tätigkeit trete, wenn der Druck in der Schädelhöhle sich ändert. Hierdurch werde der Blutfluss zum Gehirn von der Schilddrüse beeinflusst.

ROGOWITZ (1889) und andere haben den Gehirnanhang als vikariierendes Organ zu den Schilddrüsenapparaten, einschliesslich der Nebenschilddrüsen, angesehen. Aber es ist schwierig, diese Anschauung in Einklang zu bringen mit den Resultaten von Experimenten über die Wirkung von Extrakten der zwei Drüsen und mit den Resultaten ihrer Ausschaltung.

Auch eine antitoxische Funktion ist dem Organ zugeschrieben worden. Gewisse Beobachter betrachteten die Drüse als ein Schutzorgan, welches Gifte, von Bakterien oder aus Geweben erzeugt, unschädlich zu machen habe. Diese Anschauung war von MARIE suggeriert, aber später allem Anscheine nach von ihm verlassen; sie ward dann wieder aufgenommen von GUERRINI (1904), GEMELLI (1906) und THAON (1907). Diese beschreiben Strukturveränderungen in dem Gehirnanhange nach Vergiftungen mit Bakterienprodukten und mit gewissen Drogen, was sie für funktionelle Reaktion der Übertätigkeit halten. Solcher Schluss scheint durch die Beobachtungen nicht gerechtfertigt.

Es ist auf alle Fälle ersichtlich, dass wir den vorderen Lappen in seiner Funktion vom hinteren (inbegriffen den Zwischenteil) funktionell unterscheiden müssen. Darum ist es ratsam diese Teile soviel als möglich gesondert zu studieren.

NEUE BEOBACHTUNGEN.

Während der letzten zwei bis drei Jahre war ich damit beschäftigt, die Funktionen der verschiedenen Teile des Organes weiter aufzuklären, besonders durch Fütterungs- und Transplantations-Versuche. Dr. W. CRAMER und später Dr. H. PRINGLE haben mich in den chemischen Analysen, welche für die Untersuchungen nötig waren, unterstützt. Ausserdem ist mir Dr. PRINGLE in anderer Richtung be-

hülflich gewesen, zumal bei der histologischen Untersuchung der Gehirnanhänge.

Für die Fütterungsversuche war das Drüsenmaterial derart zubereitet, dass frische Rindsdrüsen in Chloroform enthaltenden Flaschen gesammelt wurden. Jede Drüse wurde sodann von der bindegewebigen Kapsel befreit und der dickere vordere Teil der Drüse von dem viel schmaleren hinteren abgetrennt. Der letztere enthielt auch den Zwischenteil. Die getrennten Teile wurden auf Glasplatten dünn ausgebreitet und auf einer Platte, die auf etwa 40° C gehalten wurde, völlig getrocknet, sodann gepulvert und aufbewahrt.

VERSUCHE MIT DEM VORDEREN LAPPEN. FUTTEREXPERIMENTE.

Mit diesem Materiale wurde eine Reihe von Futterexperimenten an weissen Ratten ausgeführt, und zwar sowohl an jungen als an erwachsenen. Je drei oder vier wurden zusammen in einem Käfig gehalten, daneben in einem zweiten Käfig eine gleiche Zahl, möglichst aus gleichem Wurfe, zur Kontrolle. Die Böden der Käfige waren so durchlöchert, dass Urin und Faeces gesondert gesammelt werden konnten. Auch wurde das Futter auf folgende Weise völlig getrennt von den Ausscheidungen gehalten. Die Tiere erhielten Brot und Milch zu dickem Brei gemischt in einem zylindrischen Futtergefäss. Die Paste wurde mit einer schweren Metallscheibe gedeckt, in deren Mitte ein Loch ausgebohrt war, breit genug um die Schnauze der Ratte durchzulassen. In dem Maasse, wie das Tier die Paste aufzehrte, sank der durchlöcherte Deckel. So blieb das ungefressene Futter, das die Tiere sonst herumwerfen, immer im Gefäss und der Futterverbrauch konnte täglich durch Wägung bestimmt werden. Der Urin sammelte sich in einem Gefässe, das reichlich Thymol enthielt, um die Zersetzung zu verhindern. Nach einer bestimmten Anzahl von Tagen (gewöhnlich 4 oder 7) wurde vom Harne: Menge, Reaktion, spezifisches Gewicht, Harnstoffgehalt und in einigen Fällen Phosphor bestimmt.

Die Faeces wurden täglich entfernt und, wenn nötig, aufbewahrt und analysiert. Sie zeigten sich nicht wesentlich verschieden bei den mit Gehirnanhang gefütterten und den Kontrolltieren. Die eine Serie erhielt mit ihrer Brot- und Milchnahrung eine bestimmte, sehr kleine Menge getrockneter Hypophyse, entweder vom vorderen oder vom hinteren Lappen. Die Kontrolltiere, die in vollkommen gleicher Weise gehalten und ernährt waren, erhielten statt Gehirnanhang etwas andere Drüsensubstanz (gewöhnlich Hoden oder Eierstock) mit ihrem Milchbrei. Alle Tiere wurden regelmässig gewogen. Eines dieser Experimente möchte ich detailliert beschreiben:

Ein Wurf von 8 ganz jungen Ratten wurde in zwei Gruppen A und B von je 4 Tieren geteilt. Die zwei Gruppen hatten möglichst genau gleiches Gewicht. Alle Tiere waren Männchen mit Ausnahme eines einzigen von Gruppe B. Beide Gruppen waren anfänglich für 4 Tage auf gleiche Brot- und Milchdiät gesetzt. Wir fanden, dass während dieser Zeit Gruppe B schneller an Gewicht zunahm als Gruppe A. Dieser Gruppe A wurde hierauf eine kleine, konstante Menge trockenen Pulvers vom vorderen Lappen des Rindergehirnanhanges ins Futter gemischt. Die Kontrollgruppe B erhielt ein annähernd gleiches Quantum getrockneter Hodensubstanz oder später eine gleiche Menge Eierstockpulver.[1])

Im fortgeschrittenen Stadium des Experiments wurde eine kleine Menge pulverisierten hinteren Lappens des Gehirnanhanges mit dem Pulver vom vorderen Lappen, das aus Gruppe A gewonnen war, verfüttert. Dieses Experiment begann am 4. März und endigte am 3. Juni.

Im Anfange des Experimentes betrug das mittlere Gewicht jeder Ratte 44,25 g. Eine Woche vor Ende des Experimentes am 27. Mai wurde eine Ratte von Gruppe A und das Weibchen von Gruppe B getötet. Zu dieser Zeit betrug das mittlere Gewicht einer Ratte von Gruppe A 160 g, einer Ratte von

[1]) Der Betrag von Kalk in den Drüsenpulvern, welche die zwei Gruppen von Ratten erhielten, war nahezu der gleiche, jedenfalls erhielt Gruppe A nicht mehr Kalk als Gruppe B.

ZUSAMMENSTELLUNG DER RESULTATE VON GEHIRNANHANG-FÜTTERUNG WEISSER RATTEN.

Jede der zwei Gruppen bestand aus 4 jungen Ratten vom gleichen Wurfe. Alle erhielten das gleiche Futter. Nur war dem Futter von Gruppe A eine kleine gleiche Menge trocken gepulverten Vorderlappens des Gehirnanhanges von Ochsen beigemengt, während die Ratten von Gruppe B gleiche Menge Hoden- oder Eierstock-Substanz erhielt. Solche Fütterung begann am 8. März.

Datum	A					B				
	Gewicht der Tiere	Menge des entleert. Urins	Harnstoff-Gehalt in Prozent	Spezif. Gewicht des Urins	Reaktion	Gewicht der Tiere	Menge des entleert. Urins	Harnstoff-Gehalt in Prozent	Spezif. Gewicht des Urins	Reaktion
	Gramm	c. c.				Gramm	c. c.			
März 4.	133	—	—	—	—	133	—	—	—	—
8.	141	76	2,7	1030	sauer	156	80	2,4	1030	sauer
12.	184	100	2,65	1033	sauer	198	115	2,5	1030	sauer
16.	227	82	3,2	1040	alkal.	227	82	3,2	1040	alkal.
20.	269	125	2,8	1033	neutral	255	128	2,75	1035	neutral
24.	284	134	2,71	1033	alkal.	269	127	2,83	1034	alkal.
28.	325	95	3,66	1043	alkal.	312	103	3,83	1040	alkal.
April 1.	346	220	2,16	1026	alkal.	318	196	2,37	1027	alkal.
4.	369	—	—	—	—	325	—	—	—	—
8.	383	330	2,66	1027	alkal.	354	340	2,16	1025	alkal.
15.	439	272	3,5	1033	alkal.	411	280	3,3	1033	alkal.
22.	454	280	3,3	1036	alkal.	397	225	2,66	1036	alkal.
29.	496	208	—	—	—	425	210	—	—	—
Mai 6.	539	210	2,16	1033	alkal.	439	190	2,08	1037	alkal.
13.	510	210	1,91	1030	alkal.	425	160	2,00	1035	alkal.
20.	567	338	2,5	1032	alkal.	482	293	2,16	1034	alkal.
27.	638	353	2,83	1033	alkal.	524	225	2,95	1035	alkal.

Bis zum 1. April wurde der Urin von je 4 Tagen gemessen, danach die Menge von je 7 Tagen gesammelt. Am 27. Mai wurde eine Ratte jeder Gruppe getötet. Bis zum 3. Juni wurde der Versuch mit 3 Ratten in jeder Gruppe fortgesetzt. Dieser Teil ist von der Tabelle fortgelassen.

Gruppe B 131 g. Das Weibchen wog nur 113,5 g und das Männchen von Gruppe A 170 g. Die übrigen Tiere von Gruppe A wogen durchschnittlich 165 g, während die 3 Tiere von Gruppe B nur 142 g wogen.

Am Schlusse des Experimentes wurden alle übrigen Tiere getötet und durchröntgent. Sie wurden später auf einige Knochen untersucht und gemessen, mit folgendem Resultate:

Os mandibulare	(Mittel von drei)	A: 33,2 mm	B: 33,2 mm
Os ilium	(do.)	A: 33,3 mm	B: 30,8 mm
Ulna	(do.)	A: 25,5 mm	B: 24,42 mm
Tibia	(do.)	A: 30,5 mm	B: 28,8 mm

Totallänge des Skeletts von der Spitze des Unterkiefers bis zum hinteren Ende des Darmbeins,

(Mittel von drei) A: 156 mm B. 150 mm.

Die Kurventafel Fig. 7 zeigt die Gewichtszunahme der Gruppen A und B, Fig. 8 ihren täglichen Betrag von Urin, berechnet auf Kilogramm-Tier.

Nur am Ende des Experimentes, nachdem Gruppe A eine kleine Menge vom hinteren Lappen, gemischt mit dem Vorderlappenpulver, erhalten, mit dem sie vorher gefüttert waren, zeigt sich ein deutlicher Unterschied im relativen Betrage des Urins auf Kilogramm-Tier berechnet; aber auch dieses zeigt sich nicht sogleich.

Die Schwankungen im ausgeschiedenen Harnstoffgehalte korrespondieren im Allgemeinen mit der Urinmenge; aber von den mit Gehirnanhang gefütterten Tieren wurde etwas weniger Harnstoff ausgeschieden, als von den Kontrollratten.

Dies Experiment soll die Weise zeigen, in welcher wir bemüht waren, uns dem Problem des Effektes von Gehirnanhang-Futter auf den Wuchs zu nähern, weit entfernt davon, daraus positive Schlüsse zu ziehen. Wir müssen die Resultate anderer Experimente abwarten, bevor wir entscheiden können, ob wirklich der Gehirnanhang einen wesentlichen Einfluss auf den Wuchs ausübt.

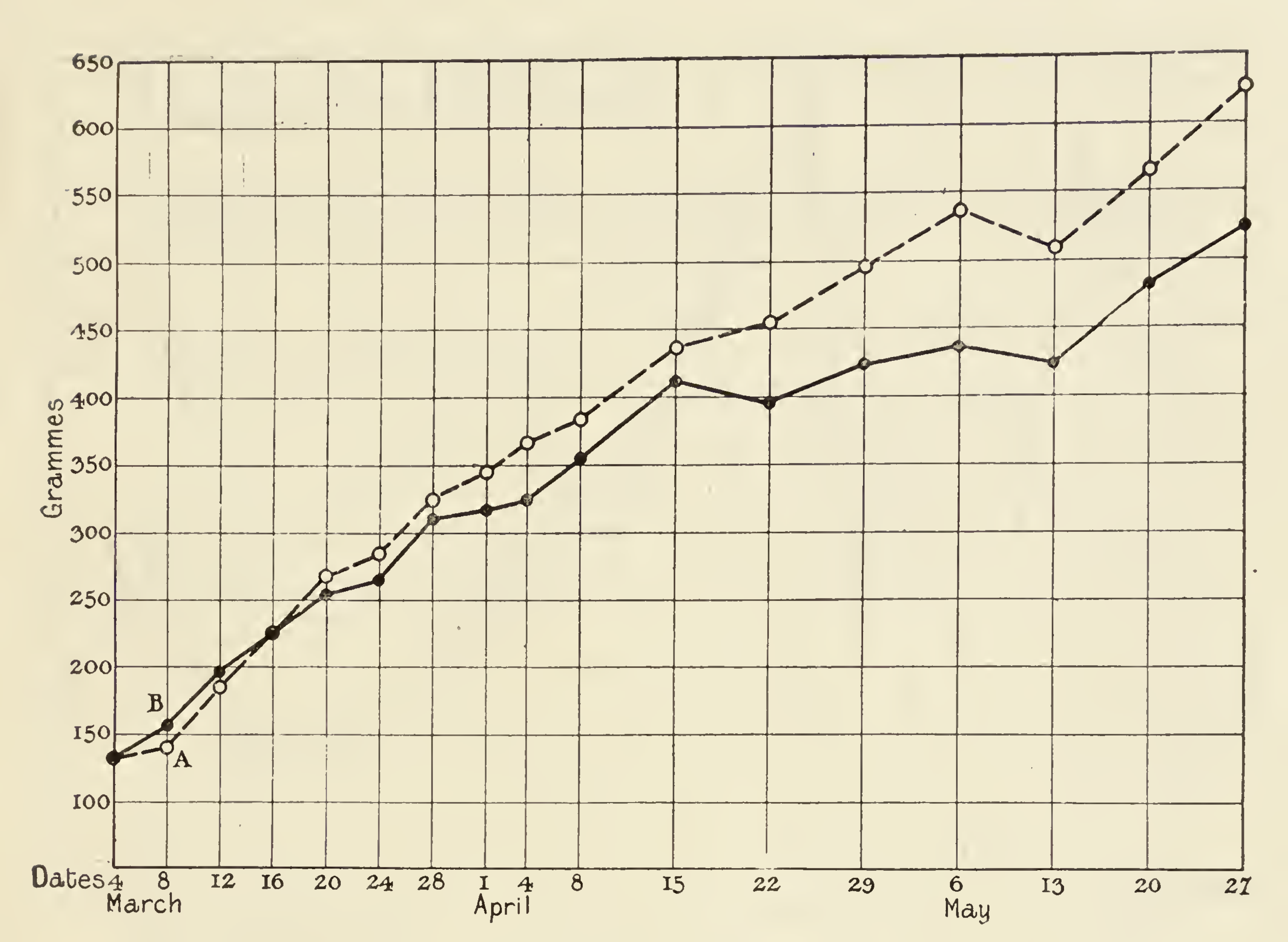


Fig. 7: Diagramm der Gewichtszunahme von 2 Rattengruppen desselben Wurfes. Gruppe A mit Gehirnanhangfutterzusatz, Gruppe B Kontrolltiere. Am 8. März begannen die Vergleiche.

Die Abscissen bezeichnen die fortschreitenden Zeiten, die Ordinaten die Gewichte der Tiere in Grammen. Vom 6. zum 13. Mai nahmen die Tiere einwenig an Gewicht ab, weil sie zu dieser Zeit nur während zwei Stunden Futter zu ihrer Verfügung hatten. Diese Kurven zeigen, dass anfänglich, bei gleicher Fütterung, die Ratten der Gruppe B schneller an Gewicht zunahmen als die der Gruppe A, während 8 Tage später die Gruppe A mit Gehirnanhangfutter schneller an Gewicht zunimmt als Gruppe B, sodass am Ende Gruppe A um 100 g schwerer ist als Gruppe B.

Hier mögen Beobachtungen von CERLETTI (1907) und SANDRI (1907) kurz erwähnt werden. CERLETTI injizierte jungen Tieren intraperitoneal Emulsion von Gehirnanhang. Er fand, dass die Knochen solcher Tiere nach einiger Zeit, im Vergleiche zu denen der Kontrolltiere, etwas kürzere Diaphysen hatten, aber breitere Epiphysen. Wenn man diese Resultate als sicher annehmen darf, so müsste man daraus

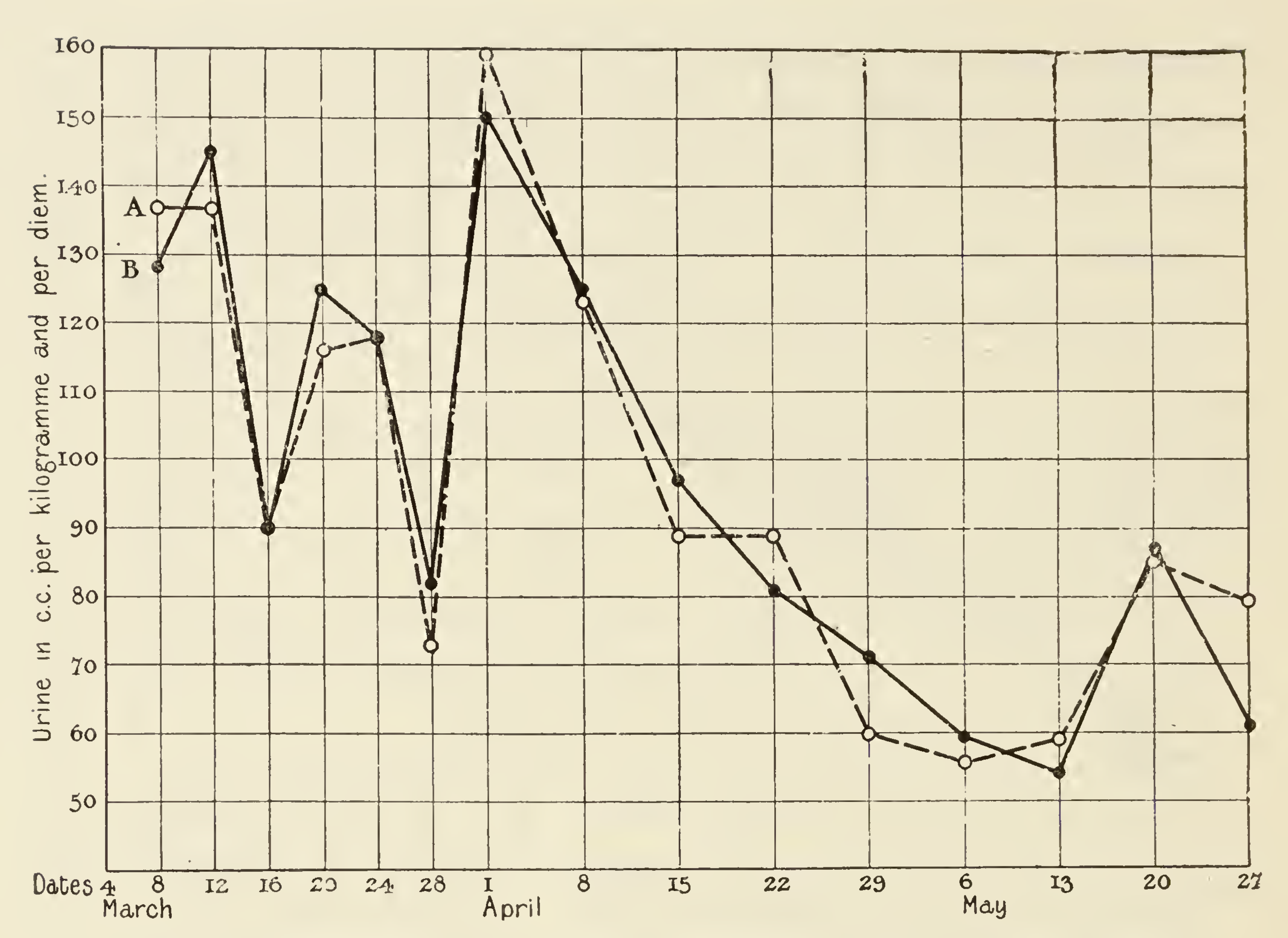


Fig. 8: Diese Kurventafel zeigt den mittleren täglichen Betrag von Urin der zwei Tiergruppen A und B, berechnet auf 1 Kg Tier. Die Ordinaten bezeichnen die Harnmenge in cc, die Abscissen die Zeiten. Beide Kurven korrespondieren fast völlig. Die grossen Schwankungen, vermutlich durch meteorologische Änderungen (vornehmlich wohl Lufttemperatur) bedingt, sind beiden Tiergruppen gemeinsam.

schliessen, dass der Gehirnanhang das Knochenwachstum verzögere, jedenfalls in Bezug auf die Länge. SANDRI fütterte junge Mäuse mit Gehirnanhang (wie es scheint mit rohen Drüsen ohne anderes Futter). Er konstatierte, dass danach das Wachstum gehemmt war; aber er scheint keine Kontrollversuche mit Futter von ähnlichen Nährwerten gemacht zu haben. SANDRI injizierte auch jungen Meerschweinchen Drüsenemulsion und fand deren Wuchs verlangsamt.

Unsere Experimente haben sicherlich keinen Stillstand im Wachstum als Folge von Gehirnanhangsfütterung gezeigt.

Die unregelmässig schwankenden Kurven zeigen, wie wichtig es ist, Parallelexperimente anzustellen; ohne diese

würde man die Fluktuationen vermutlich auf Ernährungsvariationen geschoben haben.

TRANSPLANTATIONSVERSUCHE MIT BEIDEN LAPPEN.

Eine andere Methode, nach welcher wir uns bemüht haben, die Wirkung des Gehirnanhangssekretes auf den Wuchs zu untersuchen, war das Verpflanzen von Gehirnanhang zwischen Individuen derselben Spezies auf verschiedene Körperteile wie Gehirn, subcutanes Unterhautbindegewebe, Muskelgewebe, peritoneale Höhle und Nieren.

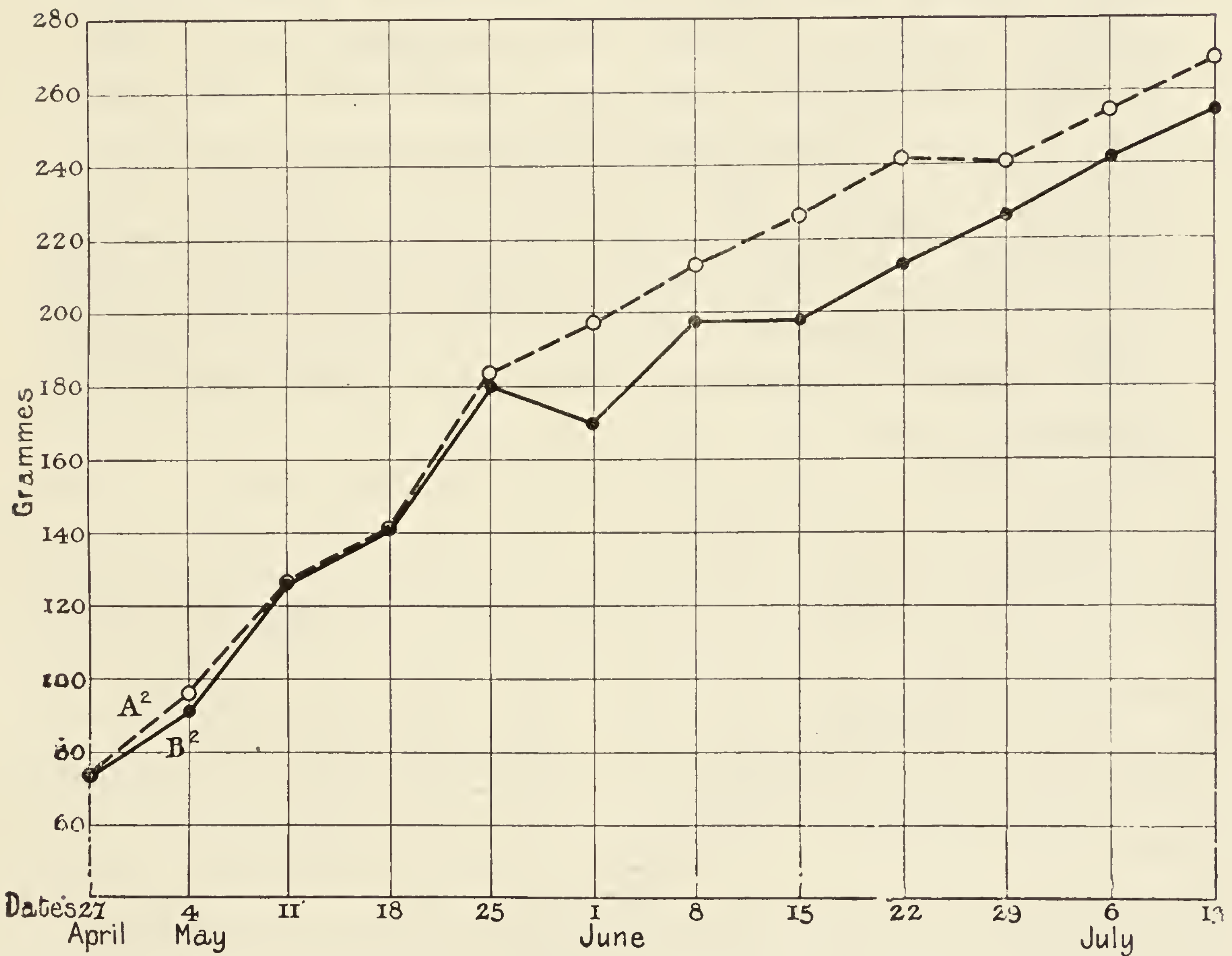


Fig. 9: Kurventafel zum Vergleiche des Wachstums von zwei Rattengruppen A 2 und B 2 desselben Wurfes. A 2 (gestrichelte Kurve): Ratten, denen Gehirnanhang implantiert worden. B 2 (Linienkurve): Kontrolltiere. Am 4. Mai wurden die Implantationen gemacht.

Aber bisher haben diese Experimente das Dunkel nicht zu zerstreuen vermocht, weil wir in keinem Falle das verpflanzte

Organ dauernd wurzeln sahen. Das Hauptresultat bestand in zeitweiliger Vermehrung abgesonderten Urins, entweder infolge von Absorption diuretischer Substanzen in dem transplantierten Gehirnanhange, oder vorübergehender Funktionierung des verpflanzten Organs bevor es degenerierte. Alle Tiere, bei denen die Transplantation versucht worden, (wie Hunde, Katzen, Affen und Ratten) blieben gesund und wurden nach einem längeren Zeitraume getötet. In keinem Falle waren wir bei der Sektion im Stande, für den Gehirnanhang charakteristisches Epithel am Pflanzorte nachzuweisen. In einem Experimente, dessen Resultat Fig. 9 zeigt, wuchsen die Ratten mit verpflanztem Gehirnanhange zunächst mit genau derselben Geschwindigkeit wie die Kontrolltiere vom gleichen Wurfe und Geschlechte. Aber nach drei Wochen verloren die Kontrolltiere aus unbekannter Ursache für einige Tage an Gewicht und vermochten den Hypophysen-Tieren an Gewicht nicht mehr gleichzukommen. Die Knochen der implantierten jungen Ratten waren nicht länger, als diejenigen der Kontrolltiere. In beiden Gruppen waren die korrespondierenden Knochen durchschnittlich von derselben Länge.

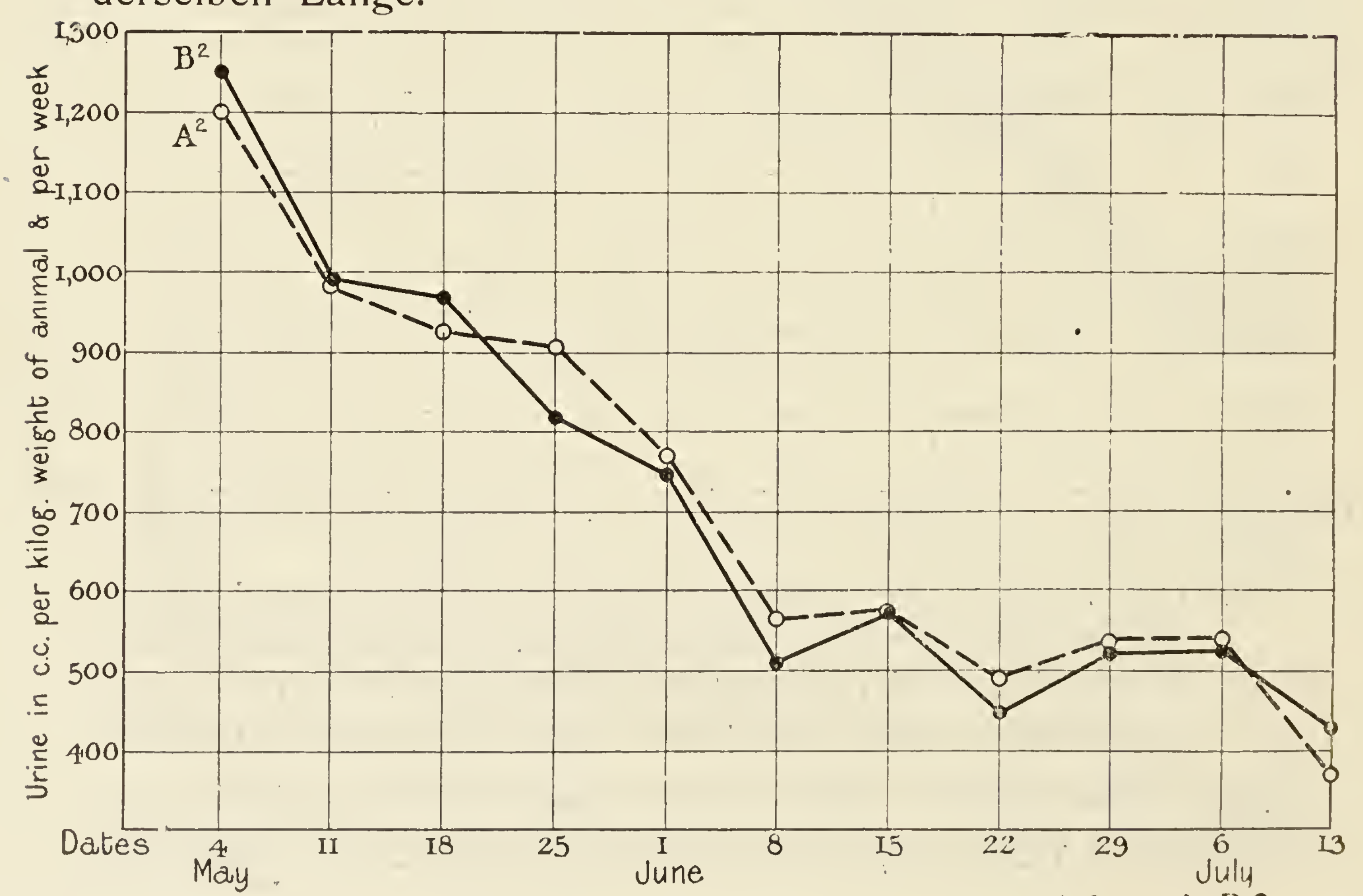


Fig. 10: Kurventafel der Urinsekretion von Gruppen A 2 und B 2. Urinmenge in cc auf 1 Kilogramm-Tier und pro Woche.

VERSUCHE MIT HINTEREM LAPPEN.

Die bisherigen Experimente hatten besonders den Zweck, die Funktionen des vorderen Lappens des Gehirnanhanges aufzuklären. Wir wollen nun zunächst die diuretischen Kräfte des Drüsensekrets betrachten, nachdem frühere Untersuchungen gezeigt hatten, dass sie höchst wahrscheinlich dem hinteren Lappen angehören, oder wenigstens dem intermediären Teile. Die Versuche über diesen Gegenstand will ich in drei Kapiteln mitteilen, wovon das erste die Fütterung, das zweite die Einpflanzung und das dritte die Reizung behandeln soll.

FUTTEREXPERIMENTE.

Es scheint kaum einem Zweifel zu unterliegen, dass Wasserextrakt vom hinteren Lappen, durch das Maul eingegeben, die Menge des sezernierten Urins beträchtlich vermehrt. Wir haben häufig, wenn auch nicht jedes Mal, solche Vermehrung bei den Tieren gesehen. Wo diese nicht erfolgte, wie dies auch nach intravenöser Injektion vorkommt, wird das Fehlschlagen wahrscheinlich durch eine individuelle Anlage des Körpers bedingt, welche ihn unempfänglich macht für einen Überschuss von Gehirnanhangssubstanz im Blute. Wir brauchen uns nicht dabei aufzuhalten, den refraktären Zustand zu untersuchen; aber es ist bemerkenswert, dass die Fähigkeit der Drüse, Diurese zu erzeugen, in solchen Fällen am Beträchtlichsten scheint, in denen die Urinabsonderung zuvor ungewöhnlich gering war.

Bei diesen Untersuchungen hatte Mr. HAROLD STILES die Güte wirksames Extrakt vom hinteren Lappen des Gehirnanhanges vom Rinde zwei Kindern einzugeben, die von Operationen her Rekonvaleszenten und übrigens in gutem Gesundheitszustande waren. Hier liess sich die Wirkung des Extraktes als Beispiel zeigen. Im ersten Falle handelte es sich um einen Knaben von 10 Jahren, welcher vor der

Behandlung im Mittel 870 Gramm Urin im Tage entleert hatte. Während und unmittelbar nach Darreichung des Extraktes stieg die durchschnittliche Urinmenge auf 1180 Gramm.

Im zweiten Falle handelte es sich um ein Mädchen von $9^1/_2$ Jahren, dessen Urinmenge ungewöhnlich klein war, nur 280 Gramm im Tage. Während und unmittelbar nach Darreichung des Extraktes stieg die tägliche Urinmenge auf 900 Gramm und betrug an einem Tage sogar 1085 Gramm.

MARINESCO (1895) hat schon ähnliche Erfahrungen gemacht, als er drei Fälle von Akromegalie mit Gehirnanhangtabletten behandelte. Im ersten Falle wuchs die tägliche Urinmenge von 1 Liter auf 1,5 und 2 Liter, im zweiten Falle von 1100 auf 1300 cc, und im dritten Falle, der einen Diabetiker betraf, stieg die Urinmenge von 16 Liter auf 21 Liter. I. AZAM (1908) beobachtete in Fällen von infektiösem Fieber, nach Darreichung von 0,3—0,4 g Gehirnanhang vom Rinde, ausgesprochene Diurese.

Die folgende Kurvenzeichnung Fig. 11 illustriert ein Fütterungsexperiment an Ratten, betreffend die diuretische Wirkung von Gehirnanhang.

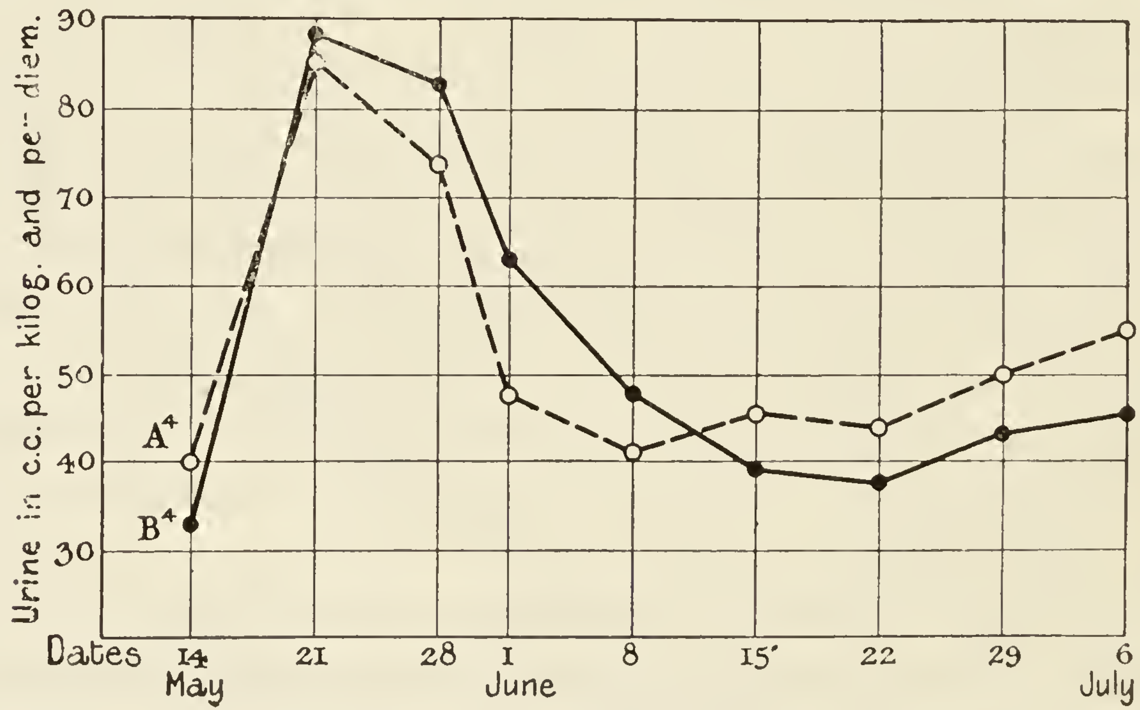


Fig. 11. Kurvendarstellung der Urinsekretion von zwei ausgewachsenen männlichen Ratten A 4 und B 4, die mit Brot und Milch gefüttert wurden. Im Falle A 4 wurde vom 1. Juni ab wenig getrockneter Gehirnanhang von Schafen gegeben, während B 4 zur Kontrolle trockene Hodensubstanz zum Futter erhielt. (Urin in cc auf 1 kg Ratte pro Tag berechnet.)

Die Kurven zeigen den Betrag von Urin in cc auf ein Kilo-Tier berechnet und pro Tag, vor und während der Darreichung einer geringen Menge von Schafgehirnanhang. In diesem Falle war die gesamte Drüse verarbeitet. Das trockene Pulver war schon mehrere Jahre alt; eine kleine Menge desselben wurde dem Futter beigemengt. Zwei grosse männliche Ratten von ungefähr demselben Gewichte (250 g) dienten zum Vergleiche. Zum Futter der zweiten Ratte wurde trockene Hodensubstanz in gleicher Menge gefügt, wie die erste Gehirnanhang erhielt. Zuvor wurden die Vergleichstiere länger als zwei Wochen bei gewöhnlichem Futter beobachtet. Wir fanden, dass die eine Ratte weniger Urin entleerte als die andere. Diese A 4 erhielt Gehirnanhang zu ihrem Futter, die andere B 4 Hodensubstanz. Die Urinkurve für die erste Woche der Gehirnanhangfütterung (A 4) nähert sich der Hodenfuttercurve (B 4.) Während der zweiten Woche kreuzen sich die Kurven, und in den folgenden Wochen bleibt die Urinmengenkurve von A 4 über derjenigen von B 4, sodass A 4, anstatt 25% weniger als B 4 Harn abzusondern, noch etwa 25 % mehr liefert. Das gleiche Resultat erscheint am Ende desjenigen Experiments, welches durch Fig. 8 S. 26 illustriert wird.

TRANSPLANTATIONSEXPERIMENTE.

Die Überpflanzung von Gehirnanhang ist schon im Zusammenhange mit den Wachstumsveränderungen besprochen worden. Hier mag es von Interesse sein, einige Wirkungen auf die Urinsekretion zu erwähnen, welche sich bei unseren Implantations-Versuchen gezeigt haben.

Eine Katze entleerte vor der Operation im Mittel während 15 Tagen 207 cc Urin pro Tag. Hierauf wurde ihr der Gehirnanhang einer anderen Katze in die Peritonealhöhle implantiert. Während der hierauf folgenden 15 Tage entleerte sie im Durchschnitt täglich 276 cc Urin, am meisten während der ersten Woche nach der Operation. Bei einer anderen Katze stieg der mittlere Betrag von 180 auf 233 cc; bei einem Affen von 202 auf 255 cc, als Mittelwert von 16-

tägiger Beobachtung vor und nach der Implantation. Von zwei Kaninchen, welche in dieser Weise operiert waren, war bei dem einen die Wirkung kaum merklich; aber bei dem anderen stieg die Urinmenge von 50 cc vor der Implantation auf über 100 cc und an einem Tage, während der Woche nach der Operation, auf 150 cc.

In diesen Fällen waren die Wirkungen vorübergehend. Der Effekt der Implantation auf die Urinsekretion verschwand allmählich, ohne Zweifel zugleich mit der Zerstörung und Absorption des eingepflanzten Gewebes; wie wir bei der Sektion nach dem Tode feststellten.

Ähnliche Resultate haben wir mit Ratten erhalten. Auf diese Weise wurde in einem Experimente der Gehirnanhang zwischen die Muskeln des Rückens von drei ausgewachsenen Ratten gepflanzt, während drei andere, gleichartige Ratten zur Kontrolle dienten. Obgleich diese Kontrolltiere vor der Operationszeit etwas mehr Urin sezerniert hatten als die implantierten Tiere, zeigten die letzteren nach der Operation, während einiger Wochen entschieden vermehrte Urinabsonderung. Die Kurventafel Fig. 12 S. 33 illustriert den Verlauf dieses Versuches.

REIZUNG DES GEHIRNANHANGES DURCH VERLETZUNG.

In der Absicht, zu bestimmen, welchen Effekt die Verletzung des Gehirnanhanges auf dessen Funktionen ausüben möge, habe ich bei einigen Tieren die Drüse, nach der Methode von PAULESCO, freigelegt und sie, entweder mechanisch insultiert, oder durch schwache Thermokauterisierung partiell zerstört. Vor der Operation waren die Tiere nahezu im Ernährungsgleichgewicht. Die Resultate waren schlagend und mögen durch die Erzählung von vier Versuchen an Hunden illustriert werden.

1. Ein Hund im Gewichte von 5,5 kg. erhielt täglich 180 g Hundebiskuit und entleerte 39—40 cc Urin täglich. Sein Gehirnanhang wurde vermittelst eines warmen, aber

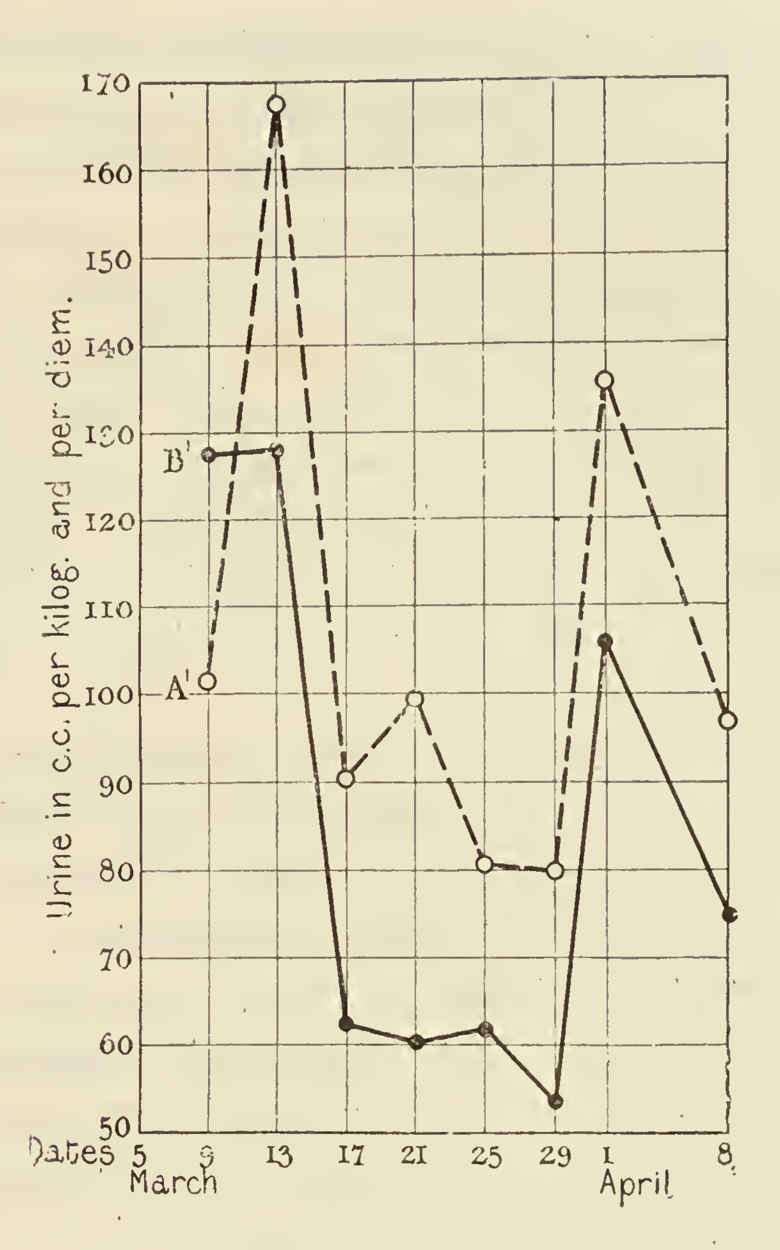


Fig. 12: Kurven der Urinmenge zweier Gruppen von drei ausgewachsenen Ratten. Der Gruppe A[1] war Gehirnanhang in die Rückenmuskeln geimpft, Gruppe B[1] enthielt ungeimpfte Kontrolltiere. Die Impfungen geschahen am 9. März.

Urinmenge in cc pro Kilo-Tier und pro Tag. Die gestrichelte Kurve zeigt den Urinbetrag in cc pro 1 Kilogramm Gewicht der geimpften Tiere, die Linien-Kurve den Urinbetrag der Kontrolltiere. Anfänglich wurde der Urin alle 4 Tage gesammelt, am Ende alle 7 Tage.

nicht gerade heissen Elektrokauters partiell verletzt. Das Tier erholte sich, ohne andere üble Symptome, ausser dass es für einen oder zwei Tage das Bestreben hatte, beim Gehen sich nach der operierten Seite zu wenden. Am Tage nach der Operation sammelte man 40 cc Urin, am nächsten Tage 180 cc, am darauffolgenden 230 cc, demnächst wieder 102 cc: worauf die tägliche Menge im mittleren Tageswerte von 114 cc für die 19 Tage verblieb, während deren das Tier

am Leben erhalten wurde. Die mittlere Urinmenge während der 19 Tage vor der Operation hatte 54 cc betragen. Dieser Hund soff nach der Operation mehr Wasser als vorher.

2. Ein Hund von 9,5 kg. entleerte während 11 Tagen vor der Operation 110 cc Urin täglich, während 11 Tagen nach der Operation im Mittel 182 cc; und diese Zunahme erhielt sich, bis das Tier, zehn Tage später, getötet wurde. Am grössten war die Polyurie am dritten, vierten und fünften Tage nach der Operation: nämlich 266 cc täglich. Dabei soff der Hund während der 11 Tage vor der Operation täglich 400 cc, während der 11 Tage nach der Operation 310 cc.

3. Einem Hunde, der nur 6 kg. schwer war, wurde der Gehirnanhang nach der Methode von PAULESCO und CUSHING freigelegt, mittels eines stumpfen Instruments mechanisch versehrt und teilweise gespalten.

Während der 4 Tage vor der Operation wurden im Mittel 119 cc Urin sezerniert, während der folgenden 4 Tage im Mittel 192 cc. Bei dieser Versuchsreihe war am vierten Tage nach der Operation die Urinmenge auf den normalen Betrag gesunken. Dabei soff das Tier, während der viertägigen Vorperiode, 322 cc täglich, dagegen nach der Operation nur 235 cc.

4. Einem Hunde von 9 kg Gewicht wurde die gleiche Einleitungsoperation gemacht, wie den anderen, sodass der Gehirnanhangkörper freilag. Aber die Drüse wurde in diesem Falle möglichst unversehrt gelassen. Die Wunde wurde in gleicher Weise wie bei den Hunden mit verletztem Gehirnanhange geschlossen. Nur am zweiten und, in geringem Umfange, am dritten Tage entleerte dieser Hund etwas mehr Urin als zuvor. Dies ist aber dem Umstande zuzuschreiben, dass das Tier, welches am Tage nach der Operation seine gewöhnliche Kost (Biskuit und Wasser) zu nehmen verweigert hatte, anstatt dessen Milch erhielt, von der es 450 cc soff, gegen 200 cc der Wassermenge, die mit Biskuit genügte.

Der mikroskopische Befund des Gehirnanhanges der ersten drei Hunde liess nur kleine Verletzungen erkennen. Neben Blutextravasaten in der Zentralhöhle fanden wir auch

vermehrtes kolloides Sekret im Zwischenteile. Frühere Experimente hatten gezeigt, dass solche Sekretion wahrscheinlich mit der diuretischen Funktion der Drüse zuensammhängt.

Diese Resultate sind für die Beurteilung der Anfälle von Polyurie, welche nach Verletzungen und Tumoren der Gehirnbasis auftreten, von hohem klinischem Interesse. Sie sind den Chirurgen und Ärzten wohl bekannt und oft erwähnt. Polyurie und Glykosurie wurden im Allgemeinen der Verletzung eines hypothetischen Zentrum an der Hirnbasis zugeschrieben. Auch wenn solche Symptome, wie es bei Akromegalie oft der Fall ist, mit Tumoren des Gehirnanhanges vergesellschaftet waren, wurden sie gewöhnlich nicht der vermehrten Tätigkeit dieser Drüse zugeschrieben.[1])

In manchen Fällen von Akromegalie beobachtet man keine Polyurie. Zweifellos hängt dieses damit zusammen, dass die Hypertrophie und vermehrte Tätigkeit auf den vorderen Lappen beschränkt ist, welcher bei dieser Krankheit gewöhnlich geschrumpft war. Häufig erfolgt die Polyurie erst in einem vorgerückten Stadium der Krankheit, und mag dann entweder der Hypertrophie zuzuschreiben sein, welche den mittleren Teil ergreift, oder dem Umstande, dass dieser Teil mechanisch gereizt wird durch die Vergrösserung der benachbarten vorderen Teile.

---

[1]) ROSENHAUPT beschreibt (1903) einen Tumor des Gehirnanhanges, mit Polyurie vergesellschaftet, und bemerkt dazu, es sei kein Grund, anzunehmen, dass die Polyurie veranlasst sei durch den Tumor des Gehirnanhanges, denn es existiere kein physiologischer Grund um solche Ansicht zu stützen. Auch STEINBERG bemerkt (1897) in seinem Buche über Akromegalie, es sei in der alten Kasuistik nicht ungewöhnlich, Tumoren des Gehirnanhanges in Beziehung zu bringen mit Polyurie und Glykosurie, aber es sei wahrscheinlicher, dass letztere Symptome einer bisher übersehenen Teilerscheinung der Akromegalie zuzuschreiben seien. Neuerdings (1908) freilich hat BORCHARDT die Ansicht geäussert, dass Glykosurie, die so oft bei Akromegalie vorkommt, abhängig sein möge von der Hypertrophie des Gehirnanhanges.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Der Gehirnanhang besteht aus 3 Teilen:
   a) einem vorderen Teile, gebildet von vascular-glandularem Epithel.
   b) einem Zwischenteile, gebildet von einem weniger gefässreichen Epithele, welches Kolloid absondert.
   c) einem nervösen Teile, welcher nur aus Neuroglia besteht, aber durchsetzt ist von der Kolloidsubstanz des Zwischenteils, die durch ihn in das Infundibulum des dritten Ventrikels dringt.

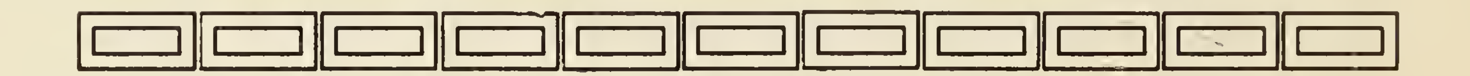
   Diese Teile unterscheiden sich von einander auch in ihrer Funktion.
2. Die Funktion des vorderen Teils steht wahrscheinlich in Beziehung zum Wachstum der Gewebe des Skeletts, einschliesslich Knorpel, Knochen und Bindegewebe im Allgemeinen. Für diese Anschauung spricht wesentlich die Tatsache, dass Hypertrophie des vorderen Teils zusammenfällt mit Überwachstum des Skeletts und des Bindegewebes bei wachsenden Individuen, aber wesentlich des Bindegewebes bei ausgewachsenen Personen. Diese Wirkungen werden wahrscheinlich durch Hormone hervorgerufen.
3. Die Funktion des Zwischenteils besteht darin, das Kolloid zu erzeugen: ein Material, welches Prinzipien oder Hormone enthält, die auf das Herz, die Blutgefässe und die Nieren wirken. Wahrscheinlich gibt es mehrere solcher Hormone, die auf Blutgefässe und Nieren unabhängig und auch wohl antagonistisch wirken: derart, dass, je nach Umständen, der Blutdruck steigen oder fallen, die Harnabsonderung vermindert oder vermehrt sein kann.

   Die wirksamsten Hormone scheinen diejenigen zu sein, welche im Allgemeinen den Tonus der Blutgefässe vermehren, im Besonderen aber die Nierengefässe erweitern, die sezernierenden Nierenzellen aktivieren. Andere Hormone scheinen die Nierengefässe zu verengern. Die Wirkung dieser letzteren geht im all-

gemeinen schneller vorüber. Gewöhnlich macht sich dabei eine Hemmung der Herzschlagfrequenz geltend.

4. Tiere, denen der Gehirnanhang abgetragen worden ist, können nicht länger als einige Tage leben. Es wäre also nicht ratsam, eine Geschwulst des Gehirnanhanges beim Menschen vollkommen zu entfernen. Dies würde höchst wahrscheinlich den Tod zur Folge haben. Wenn das Organ nicht in ausgedehntem Maasse verletzt worden ist, so bemerkt man nur vermehrte Harnsekretion. Zugleich ist die Kolloidsubstanz des Zwischenteils vermehrt.
5. Akromegalie und Riesenwachstum scheinen die Folge von vermehrter Funktion des vorderen Lappens zu sein. Dieser ist bei solchen Affektionen vornehmlich hypertrophiert. Wenn der hintere Lappen gleichfalls hypertrophiert ist, so kommt es oft zur Polyurie. Der tödliche Ausgang, den schliesslich die Akromegalie nimmt — der aber lange hinausgeschoben werden kann — ist wahrscheinlich mit einem Wandel der Natur der Geschwulst verknüpft: von rein glandularer Hyperplasie zu einem sarkomatösen Gebilde, wobei das normale Gewebe zerstört wird.
6. Wenn man zur täglichen Nahrung des Tieres eine kleine Menge von Gehirnanhang fügt, so scheidet das Tier eine grössere Menge Urin aus. Dies erfolgt aber nur, wenn Zwischenteil oder hinterer Lappen als Futter gedient haben.
   Ähnlichen Effekt hat die Verpflanzung der Drüse von einem Individuum auf ein anderes derselben Spezies. Die Urinvermehrung dauert aber in diesem Falle nur eine kurze Zeit, weil das implantierte Organ bald resorbiert wird.
7. Es scheint, dass der Wuchs von jungen Tieren, denen man zu ihrem Futter eine kleine Menge von Gehirnanhangssubstanz gibt, begünstigt wird; nicht etwa, wie man geglaubt hat, gehemmt wird. Auch wenn man jungen Tieren die Drüse einzupflanzen suchte, schädigte

man nicht, sondern bemerkte eher, dass die Ernährung begünstigt schien. Es gelang, wie soeben bemerkt, nicht, eine dauernde Transplantation herzustellen. Deshalb war jeder Erfolg, den man beobachtete, nur temporär.



BIBLIOGRAPHIE.

Azam, J., Thèse, Paris, 1908.

Ballet et Laignal-Lavestine. Nouv. icon. d. l. Salpétrière, 1905.

Bell, W. Blair. The Pituitary Body and the therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony, and intestinal paresis. British Med. Jour. 1909.

Borchardt. Zeitschr. für klin. Med., vol. 66, 1908.

Boyce and Beadles. Journ. of Pathology, 1892—1893.

Cagnetto. Virch. Archiv. Bd. 176, 1904.

Cerletti. R. Accad. d. Lincei, 1906 und 1908.

Crowe, S. J., Harvey Cushing and *John Homans.* Experimental Hypophysectomy. Johns Hopkins Hospital Bull. vol. 21. 1910.

Cunningham, D. J. Journ. of Anat. and Physiol., vol. 13, 1879.

Cushing, Harvey. The Hypophysis Cerebri. Journ. of Amer. Med. Ass. vol. 53. 1909.

v. Cyon. Pflüger's Arch., vols. 71, 72, 73, 74, 77, 81 u. 88, 1898—1901.*)

Dale. Bio-Chemical Journal, vol. IV. No. 9. 1909.

Exner, A. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24. 1910.

Fichera. Lo Sperimentale, 1906.

Franchini. Berlin. klin. Wochenschrift, April 11, 18, 25, 1910.*)

Friedmann und Maas. Berliner klin. Wochenschr., 1900.

Geddes, A. Campbell. Thesis for M. D. Degree, University of Edinburgh, 1908.

Gemelli. Archiv. p. l. sci. med., vol. 30, 1906; Arch. ital. de biol., vol. 50, 1908; Folia Neurologica, 1908.

Guerrini. Riv. di patol. nerv., vol. 9, 1904; Arch. d. Fisiol., 1905.

Herring, P. T. Quarterly Journal of Exper. Physiology, 1908.

Howell. Journ. Exper. Med., vol. 3, 1898.

Launis et Roy. C. r. soc. biol.. 1903.

*) Leider sind mir die Artikel von Franchini und das Buch v. Cyons „Die Gefässdrüsen“ (Berlin 1910) erst in die Hände gekommen, als diese Rede schon fertig war.

Livon. C. r. soc. biol., 1898; Journ. de Physiol. et de Pathol. générale, 1909.

Lo Monacho e Van Rynberg. R. d. R. Accad. d. Lincei, 1901.

Magnus and Schäfer. Proc. Physiol. Soc., Journ. Physiol., 1901.

Malcolm, J. Journ. Physiol., vol. 30, 1904.

Marie, P. Revue de méd., 1885—8; Brain, 1889.

Marie et Marinesco. Arch. d. méd. expér., 1891.

Marinesco. C. r. soc. biol., 1892 and 1895; Bull. d. l. soc. méd. d. hôpitaux de Paris, 1895.

Masay F. Ann. d. l. soc. roy. des sciences méd. et nat. de Bruxelles. 1903; „L'hypophyse", Thèse, Bruxelles, 1908.

Narbutt. „Die Hypophysis Cerebri", etc., Diss. St. Petersburg, 1903.

Oliver and Schäfer. Journ. Physiol., vol. 18, 1895.

Osborne and Vincent. Journ. Physiol., vol. 25, 1899.

Pal, J. Wiener med. Wochenschr., 1909; Zentralbl. für Physiologie Bd. 23. 1909.

Parisot. Recherches sur la toxicité de l'extrait d'Hypophyse. Soc. d. Biol. 67. 24 p. 71. (Hypophysenextrakt giftig. 0.5 gr. Extr. v. 10 Hyp. töten, subcutan injiz., sogleich Kaninchen.)

Paulesco. Journ. de Physiol., vol. 9, 1907; und „L'hypophyse du cerveau", 1907.

Pirrone. Riv. med., 1903.

Redslob. Klin. Monatsschr. f. Augenh., 1905.

Reford and Harvey Cushing. Johns Hopkins Bulletin, vol. 20, 1909.

Rogowitsch. Ziegler's Beiträge, vol. 4, 1889.

Rosenhaupt. Berliner klin. Wochenschr., 1903.

Salvioli e Carraro. Arch. p. l. sci. med., vol. 31, 1907.

Sandri. Riv. d. patol. nerv. e ment., vol. 12, 1907.

Schäfer and Herring. Phil. Trans., B. 1906.

Schäfer and Vincent. Journ. Physiol., vol. 25, 1899.

Souza-Leite. „De l'Acromégalie", Thèse, Paris, 1890.

Sternberg. „Die Akromegalie", 1897.

Tamburini. Centralbl. f. Nervenh., 1894.

Vassale e Sacchi. Riv. sper. d. fren., 1892.

Vidal, Roy et Froin. Rev. de méd., 1906.

Woods-Hutchinson. Trans. Pan-American Medical Congress, 1894; New York Medical Journal, vol. 67, 1898, and vol. 72, 1900.





